



PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

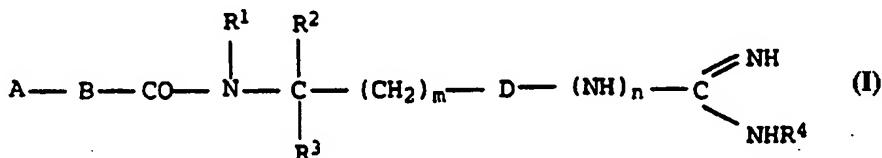
(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07K 5/06, C07D 207/16, 207/48, 205/04, 211/60, A61K 31/40, 38/05		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/35309
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. December 1995 (28.12.95)
(21) Internationales Aktenzeichen:	PCT/EP95/02135		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, MX, NO, NZ, PL, RU, SG, SI, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) Internationales Anmeldedatum:	6. Juni 1995 (06.06.95)		
(30) Prioritätsdaten: P 44 21 052.3	17. Juni 1994 (17.06.94)	DE	Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): BÖHM, Hans-Joachim [DE/DE]; Hans-Sachs-Strasse 32, D-67117 Limburgerhof (DE). KOSER, Stefan [DE/DE]; Prinzregentenstrasse 43, D-67063 Ludwigshafen (DE). MACK, Helmut [DE/DE]; Neustadter Ring 80, D-67067 Ludwigshafen (DE). PFEIFFER, Thomas [DE/DE]; Forstrasse 43a, D-67459 Böhl-Iggelheim (DE). SEITZ, Werner [DE/DE]; Bismarckstrasse 22b, D-68723 Plankstadt (DE). HÖFFKEN, Hans, Wolfgang [DE/DE]; Dammstickerweg 101, D-67069 Ludwigshafen (DE). HORNBERGER, Wilfried [DE/DE]; Goldener Winkel 14, D-67434 Neustadt (DE).			
(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).			

(54) Title: NEW THROMBIN INHIBITORS, THEIR PREPARATION AND USE

(54) Bezeichnung: NEUE THROMBININHIBITOREN, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG

(57) Abstract

Compounds having the formula (I) are disclosed, in which the substituents have the meanings given in the description, as well as their salts with physiologically acceptable acids and their stereoisomers, and intermediate products for producing the same. These compounds are useful for treating diseases.



(57) Zusammenfassung

Es werden Verbindungen der Formel (I) sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren und deren Stereoisomere beschrieben, worin die Substituenten die in der Beschreibung angegebene Bedeutungen besitzen. Weiter werden Zwischenprodukte zu deren Herstellung offenbart. Die Verbindungen eignen sich zur Bekämpfung von Krankheiten.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Neue Thrombininhibitoren, ihre Herstellung und Verwendung

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft neue Thrombininhibitoren, deren Herstellung sowie deren Verwendung zur Bekämpfung von Krankheiten.

Thrombin gehört zur Gruppe der Serinproteasen und spielt als terminales Enzym in der Blutgerinnungskaskade eine zentrale Rolle.
10 Sowohl die intrinsische als auch die extrinsische Gerinnungskaskade führen über mehrere Verstärkungsstufen zur Entstehung von Thrombin aus Prothrombin. Die thrombinkatalysierte Spaltung von Fibrinogen zu Fibrin leitet dann die Blutgerinnung und die Aggregation der Thrombozyten ein, die ihrerseits durch die Bindung von Plättchenfaktor 3 und Gerinnungsfaktor XIII sowie eine ganze Reihe von hochaktiven Mediatoren die Thrombinbildung verstärken.
15

Thrombinbildung und -wirkung sind zentrale Ereignisse bei der Entstehung sowohl von weißen, arteriellen als auch von roten, venösen Thromben und daher potentiell wirksame Angriffspunkte für Pharmaka. Thrombin-Inhibitoren sind im Gegensatz zu Heparin in der Lage, unabhängig von Kofaktoren gleichzeitig die Wirkungen von Thrombin sowohl in der Gerinnungskaskade als auch auf Thrombozyten vollständig zu hemmen. Sie können in der Akutphase thromboembolische Ereignisse nach perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie (PTCA) und Lyse verhindern und als Antikoagulantien in der extrakorporalen Zirkulation (Herz-Lungen-Maschine, Hämodialyse) dienen. Sie können auch allgemein zur Thromboseprophylaxe, beispielsweise nach chirurgischen Eingriffen dienen.
20
25
30

Es ist bekannt, daß synthetische Argininderivate die Enzymaktivität des Thrombins beeinflussen, indem sie mit dem aktiven Serinrest der Protease Thrombin in Wechselwirkung treten. Peptide auf der Basis Phe-Pro-Arg, in denen die N-terminale Aminosäure in der D-Form vorliegt, haben sich als besonders günstig erwiesen. D-Phe-Pro-Arg-isopropylester ist als kompetitiv wirkender Thrombininhibitor beschrieben (C. Mattson u.a., Folia Haematol.
109, 43-51, 1982).

40

Die Derivatisierung des C-Terminus Arginin zum Aldehyd führt zu einer Verstärkung der Inhibitorwirkung. So sind eine Vielzahl von Arginalen beschrieben, die die Hydroxylgruppe des "aktiven" Serins halbacetalisch zu binden vermögen (EP 185.390, 479.489,
45 526.877, 542.525; WO 93 15 756, 93 18 060).

2

Die thrombininhibitorische Wirksamkeit peptidischer Ketone, fluo-
rierter Alkylketone, sowie von Ketoestern, Borsäurederivaten,
Phosphorsäureestern und α -Ketocarbonsäureamiden ist ebenfalls mit
dieser Serin-Wechselwirkung erklärbar (EP 118.280, 195.212,
5 362.002, 364.344, 410.411, 471.651, 589.741, 293.881, 503.203,
504.064, 530.167; WO 92 07 869; 94 08 941).

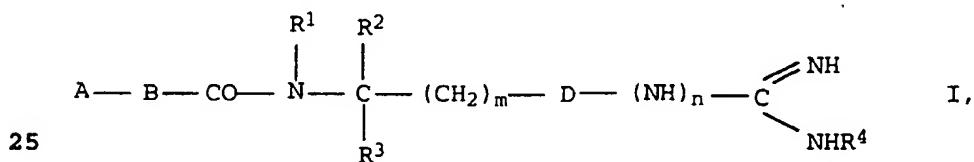
DE 31 08 810 und WO 93 11 152 beschreiben dipeptidische ω -Amino-
alkylguanidine.

10

Bei den von J. Oleksyszyn u.a. in J. Med. Chem. 37, 226-231
(1994) beschriebenen peptidischen 4-Amidinophenyl-glycinphospho-
nat-diphenylestern handelt es sich um irreversible Thrombin-
inhibitoren mit unzureichender Selektivität gegenüber anderen Se-
15 rinproteasen.

Die nicht vorveröffentlichten EP 601.459 und WO 94/29336 be-
schreiben peptidische Thrombininhibitoren.

20 Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



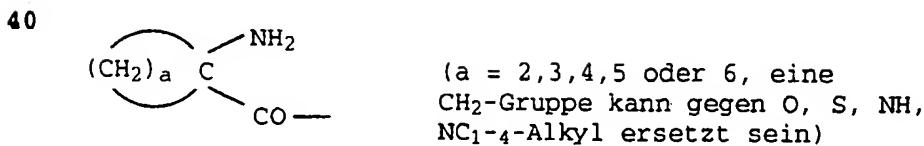
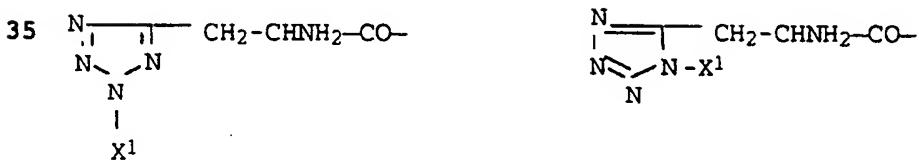
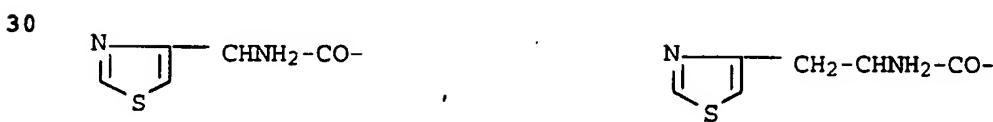
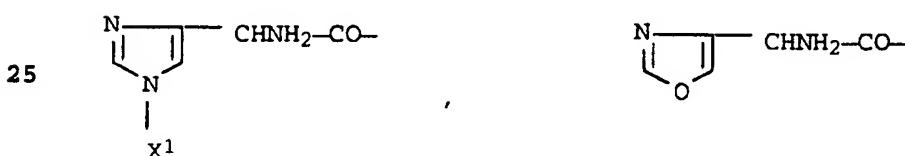
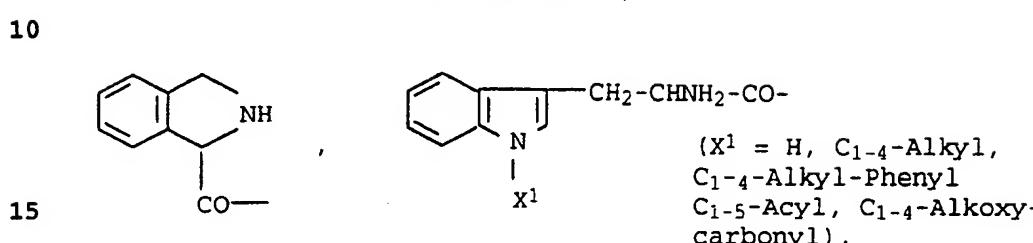
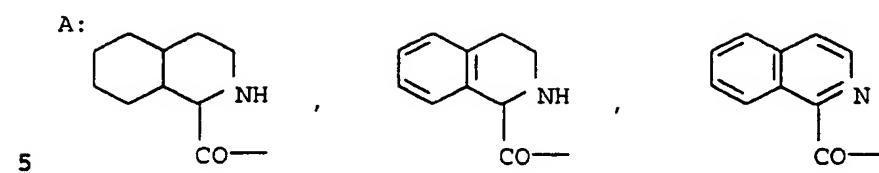
sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren und
deren Stereoisomeren, worin die Substituenten folgende Bedeutun-
gen besitzen:

30

35

40

45

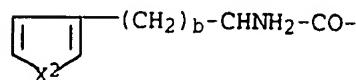
3

45

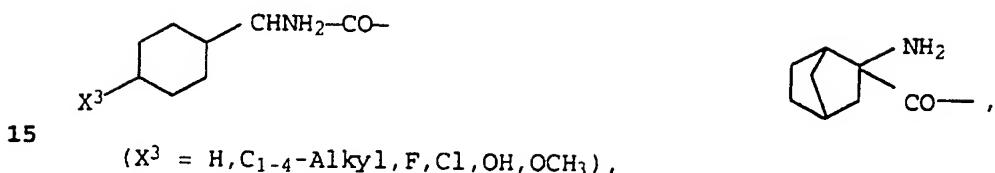
4



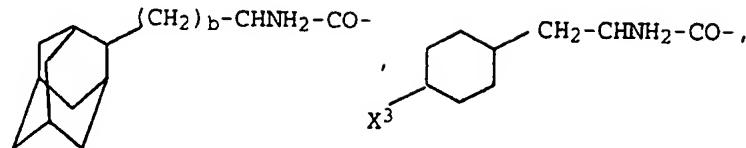
5



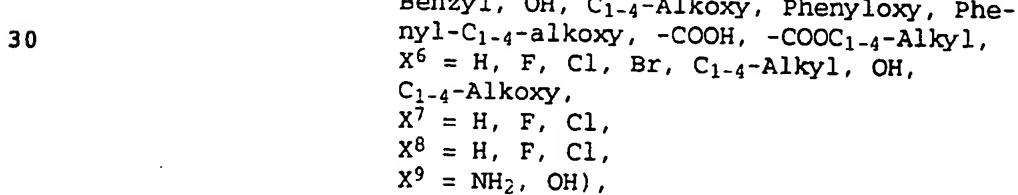
10



20



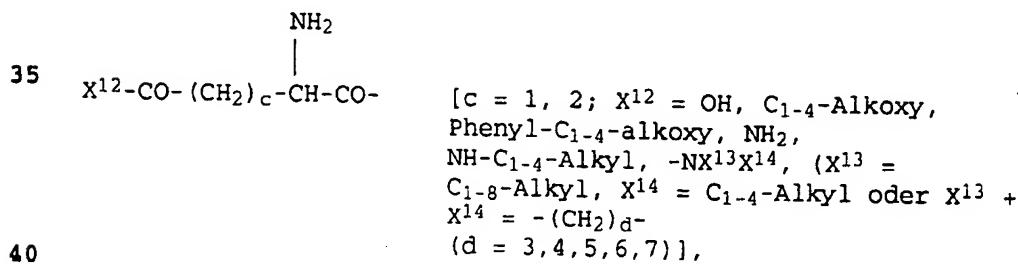
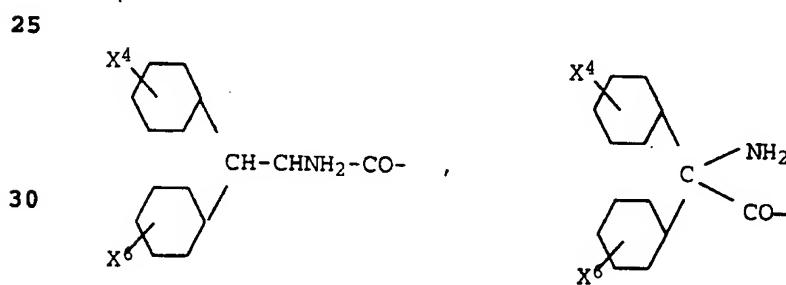
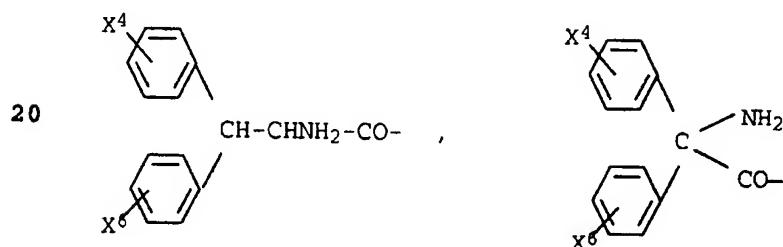
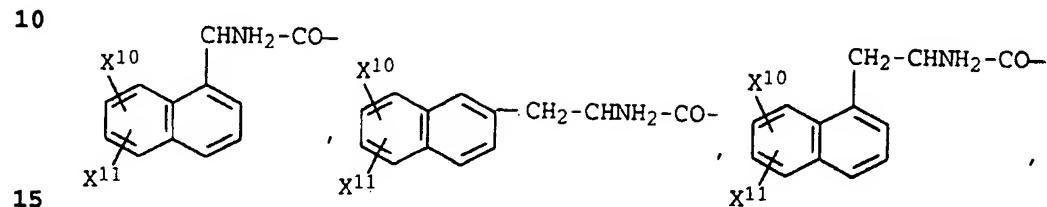
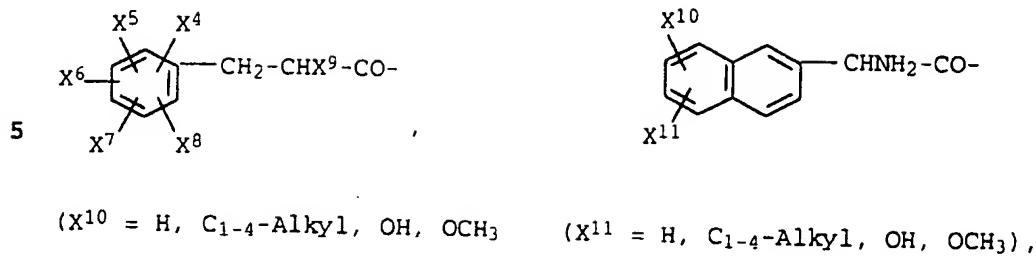
30

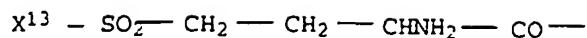


35

40

45





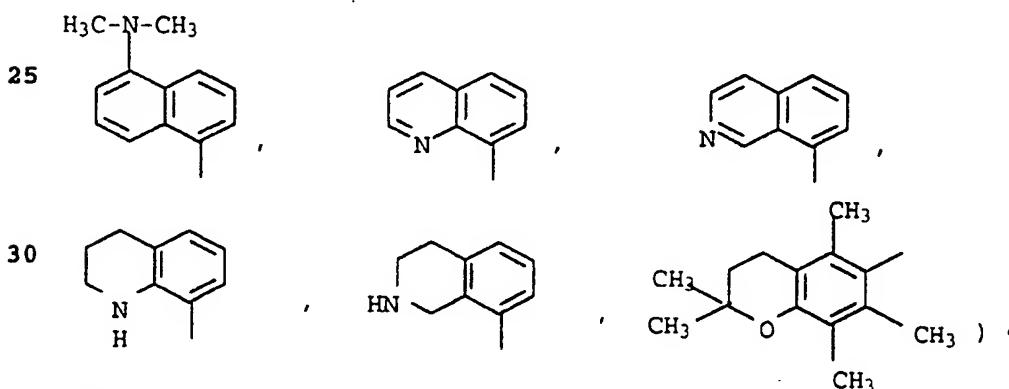
5 $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $\text{H}_2\text{N}-\text{CHX}^{13}-\text{CO}-$

- wobei in allen vorstehend genannten A-Resten die α -NH- oder α -NH₂-Gruppe mono- bzw. disubstituiert sein kann durch C₁₋₁₂-Alkyl, Phenyl-C₁₋₄-alkylen, X¹²OC-C₁₋₆-alkylen, X¹²OC-C₁₋₆-alkylcarbonyl, - α - bzw. β -Naphthyl-C₁₋₄-alkylen, C₁₋₁₂-Alkylcarbonyl, Phenyl-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₇-Alkoxy-carbonyl, Phenyl-C₁₋₅-alkoxycarbonyl, - α - bzw. β -Naph-thyl-C₁₋₄-alkylcarbonyl-, C₁₋₆-Alkylaminocarbonyl oder Phenyl-C₁₋₄-alkylaminocarbonyl -

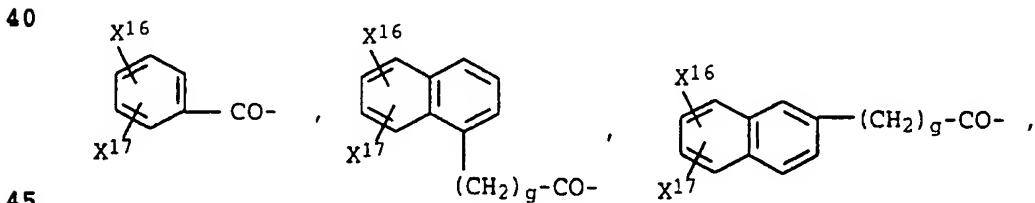
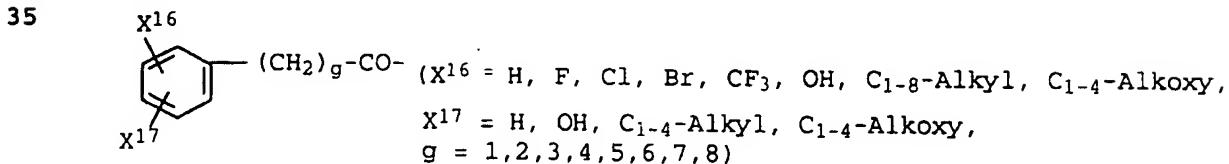
15

noch A: $\text{X}^1\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-}$, $\text{X}^1\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-}$

20 CH_3 - und/oder CH_3O -Gruppen substituierter Phenyl- oder α - bzw.
 β -Naphthylrest oder einer der Reste



noch A:

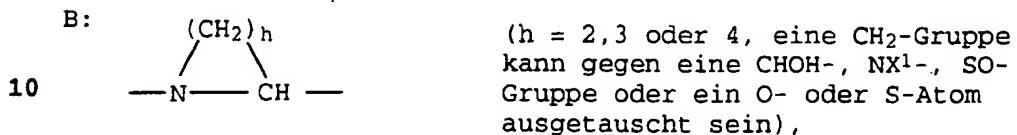


X^{18} -O-CO-C₁₋₄-alkylen-CO- (X^{18} = H, C₁₋₄-Alkyl),

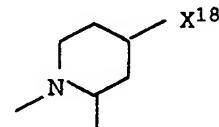
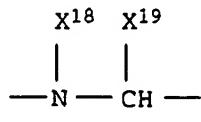
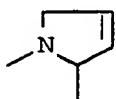
C₁₋₁₂-Alkyl-CO-, C₁₋₁₀-Alkyl-NH-CO-, Phenyl-C₁₋₄-alkylen-NH-CO-,

5 α- oder β-Naphthyl-CO- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-CO-,

B:



15



20

(X^{18} = H oder C₁₋₄-Alkyl,
 X^{19} = H, C₁₋₆-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Cyclohexyl oder Cyclohexylmethyl)

R¹: H oder C₁₋₄-Alkyl

R²: H oder C₁₋₄-Alkyl

25

R³: H, C₁₋₈-Alkyl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₄-alkylen, CH₂OH, -CO-X²⁰, -CO-CO-X²⁰, (X²⁰ = H, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkyl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₄-alkylen, Phenyl-C₁₋₄-alkoxy, CF₃, C₂F₅, eine N-terminal gebundene natürliche Aminosäure, CH₂OH, -CH₂-O-C₁₋₄-Alkyl, -NH-(C₁₋₄-alkylen)-Phenyl oder NH-C₁₋₆-Alkyl),

30

m: 0, 1, 2 oder 3

D:

35 Phenylen, an welchem (CH₂)_m und (NH)_n para- oder meta-ständig zueinander gebunden sind und welches in der ortho-Stellung zu (CH₂)_m durch F, Cl, Br, HO-CH₂-, OH, NH₂, NO₂, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl oder COX²¹ (X²¹ = H, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, OH, NH₂, NH-C₁₋₄-Alkyl) -O-(CH₂)₁₋₃-CO-X²¹ oder -(CH₂)₁₋₃-CO-X²¹ substituiert sein kann,

40

Pyridinylen, Pyrimidinylen, Pyrazinylen oder Pyridazinylen, an welchen (CH₂)_m und (NH)_n para- oder meta-ständig zueinander gebunden sind und welche in der ortho-Stellung zu (CH₂)_m durch F, Cl, Br, OH, NH₂, C₁₋₄-Alkoxy oder C₁₋₆-Alkyl substituiert sein können,

45

1,4- oder 1,3-Cyclohexylen, in dem eine CH₂-Gruppe in ortho-

8

Stellung zu $(\text{CH}_2)_m$ durch NH, O, S oder SO ersetzt sein kann oder

Piperidinylen, welches in 3- oder 4-Position zum Stickstoff mit $(\text{CH}_2)_m$ verbunden ist, und in welchem das Stickstoffatom 5 selbst die C(=NH)NHR⁴-Gruppe trägt,

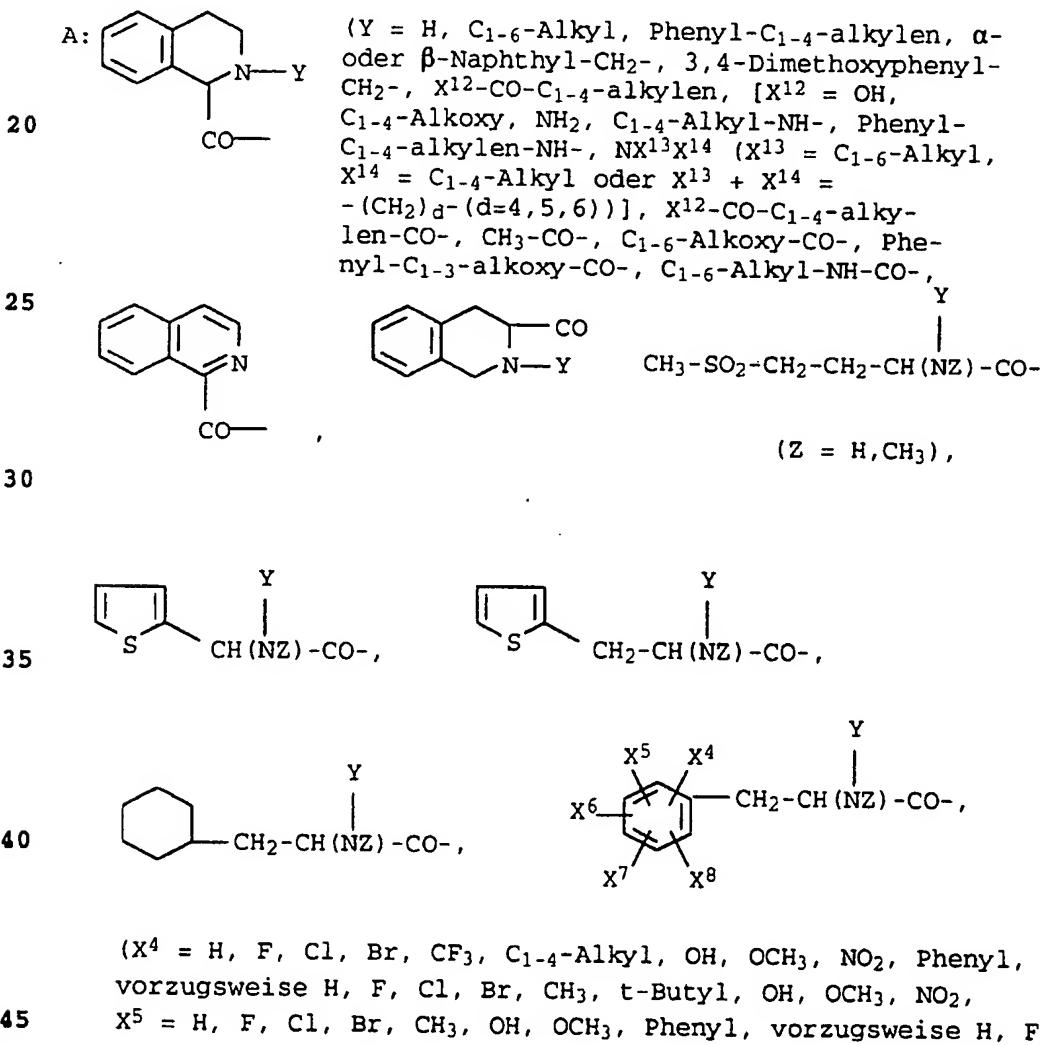
n: 0 oder 1,

R⁴: H, -CO-C₁₋₂₀-Alkyl, -CO-O-C₁₋₂₀-Alkyl, OH oder NH₂.

10

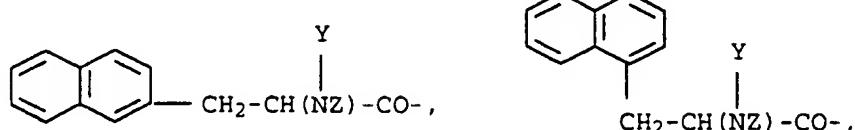
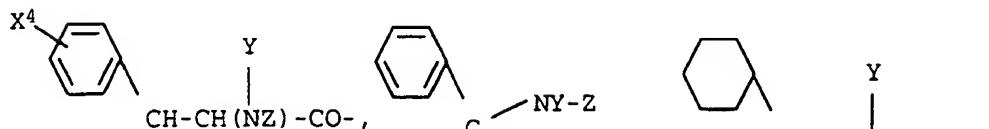
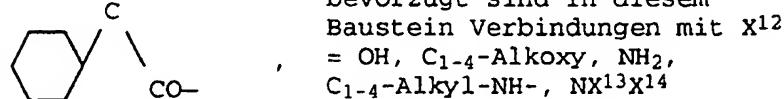
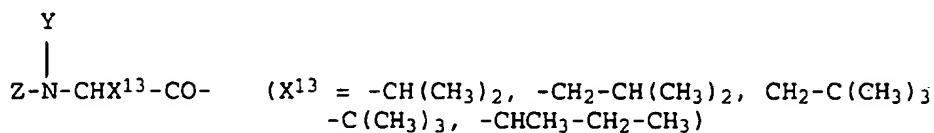
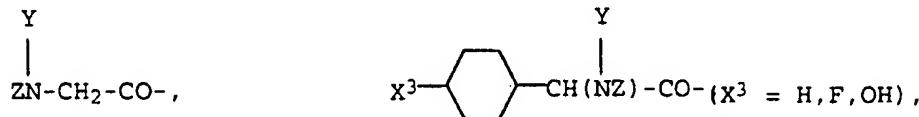
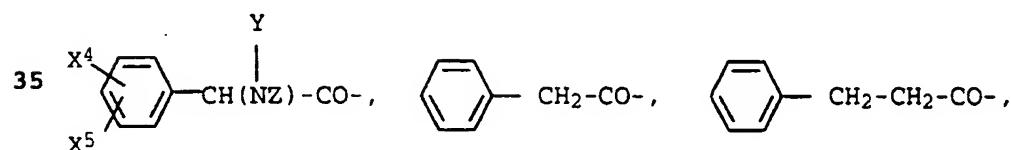
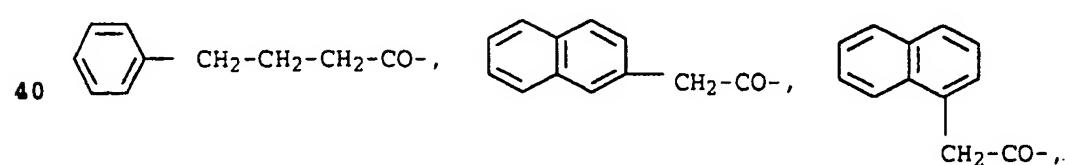
Die in der Formel I enthaltenen Alkylreste können gerade oder verzweigtkettig sein.

Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I in denen die Substitionen folgende Bedeutungen besitzen:

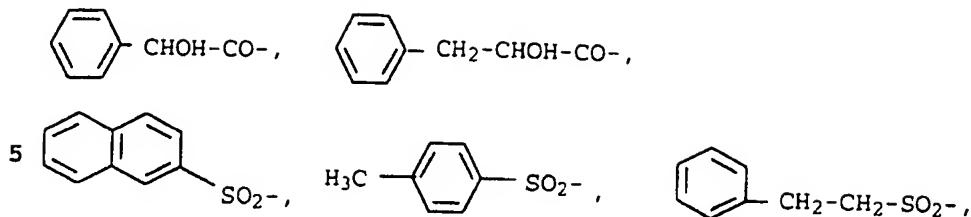


9

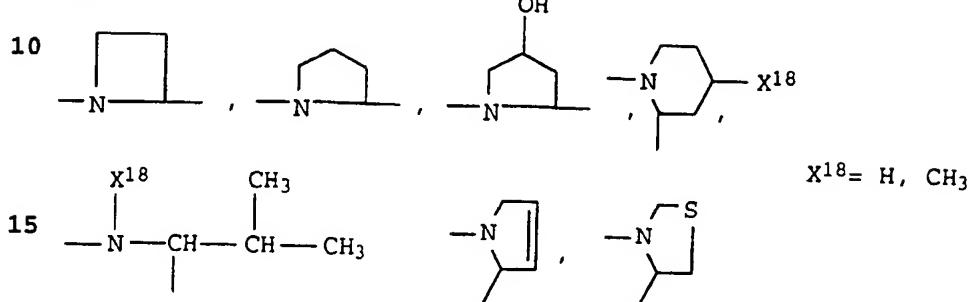
OH, OCH₃, Phenyl, X⁶ = H, F, Cl, Br, CH₃, OH, OCH₃,
vorzugsweise H, F, OH, OCH₃, X⁷ = H, F, X⁸ = H, F),

5**10****15****20****25****30****35****40****45**

10



B:

 $R^1: H, CH_3$ 20 $R^2: H$

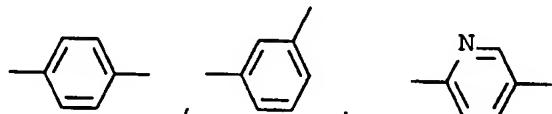
$R^3: H, CH_3, CHO, COCF_3, COC_2F_5, CO-CH_2OH, CO-CH_3, CO-CH_2\text{-Phenyl}, CH_2OH,$

25 $R^4: H, OH, NH_2$

m: 0, 1

eine bevorzugte Gruppe von D-Bausteinen ist

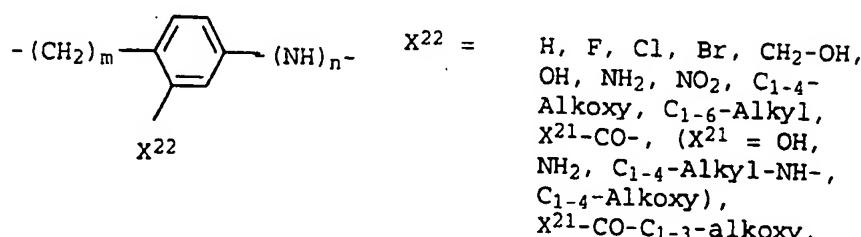
30



35 bevorzugte Bausteine der Kombination $-(CH_2)_m-D-(NH)_n-$ in der allgemeinen Formel I sind:

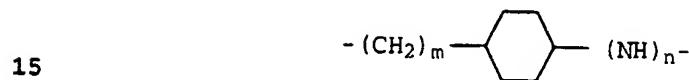
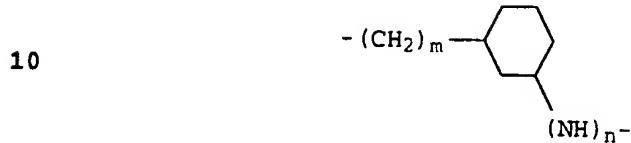
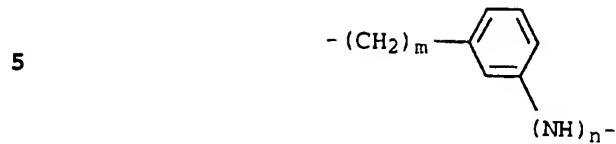
für $-(CH_2)_m-D-(NH)_n-$ mit $m = 0, n = 0$

40

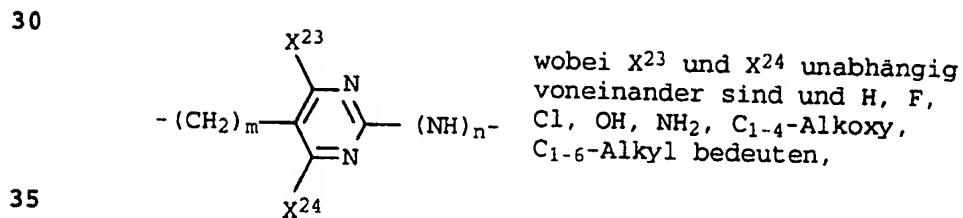
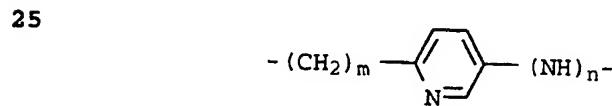
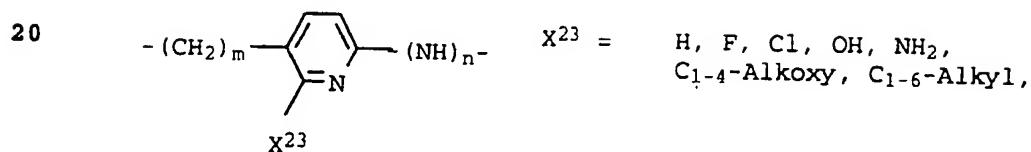
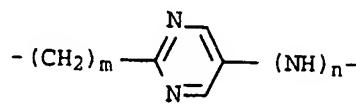


45

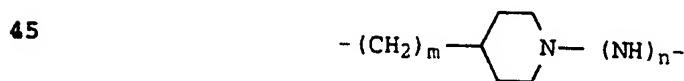
für $-(\text{CH}_2)_m-\text{D}-(\text{NH})_n-$ mit $m = 0, 1, n = 0, 1$

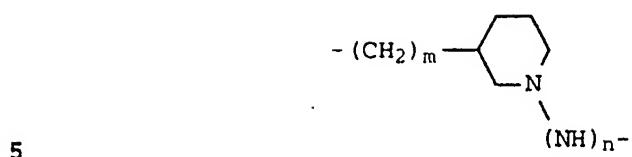


für $-(\text{CH}_2)_m-\text{D}-(\text{NH})_n-$ mit $m = 0, n = 0, 1$

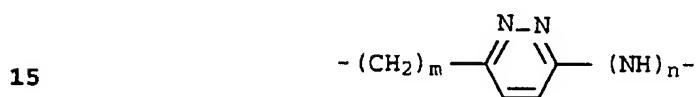
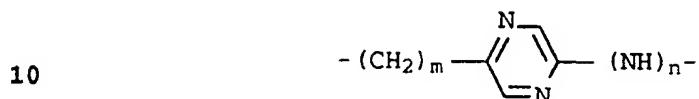
**35**

für $-(\text{CH}_2)_m-\text{D}-(\text{NH})_n-$ mit $m = 0, 1, n = 0;$



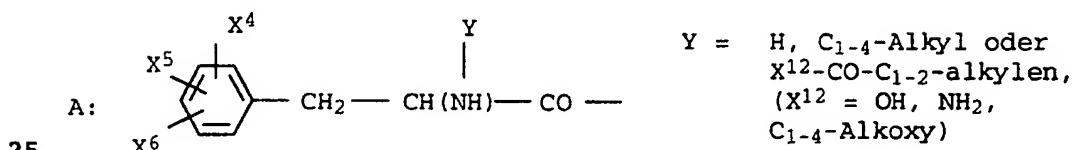
12

für $-\text{CH}_2-\text{D}-\text{NH}_n-$ mit $m = 0, n = 0$



Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I in denen die Substituenten folgende Bedeutung besitzen:

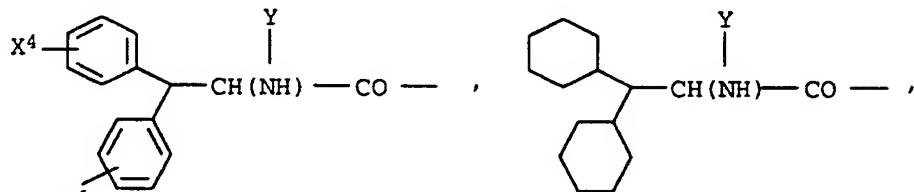
20



25

$\text{X}^4 = \text{H, F, Cl, CH}_3, \text{CF}_3, \text{OCH}_3 \text{ oder Br}$
 $\text{X}^5 = \text{H, Cl, CH}_3, \text{ oder OCH}_3, \text{OC}_2\text{H}_5$
 $\text{X}^6 = \text{H oder OCH}_3,$

30

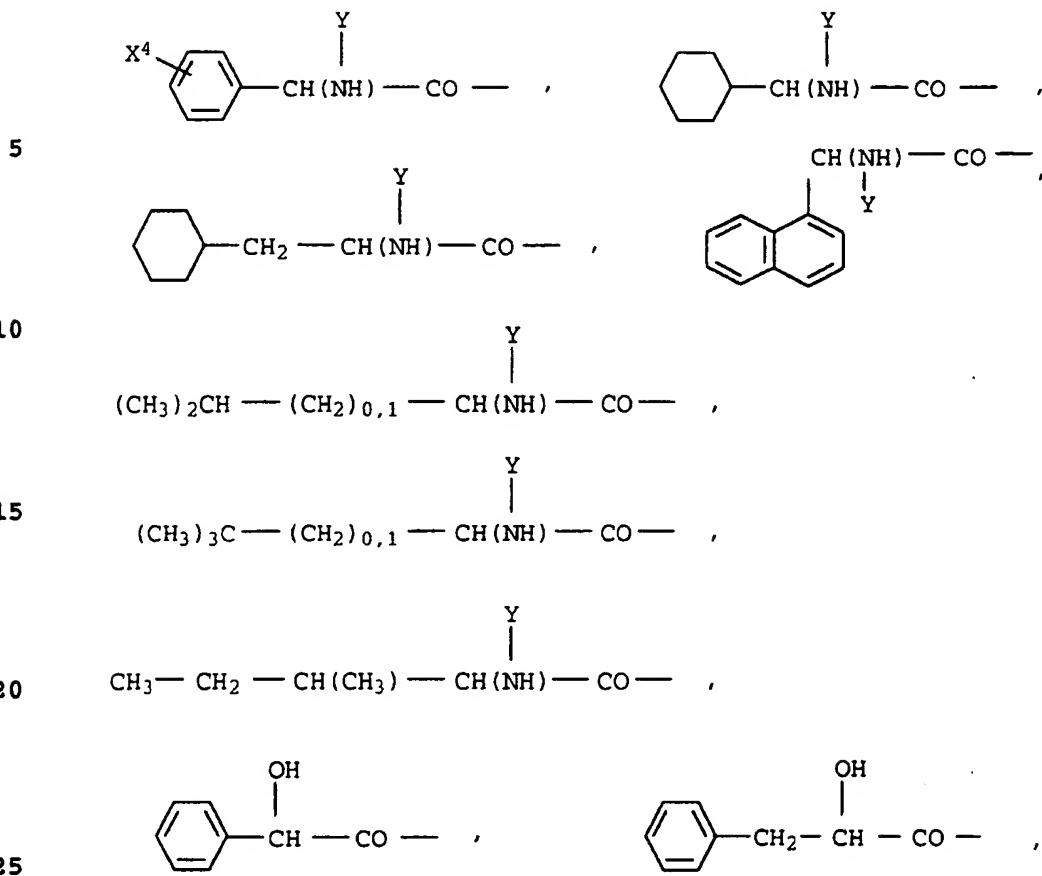


35

40

45

13

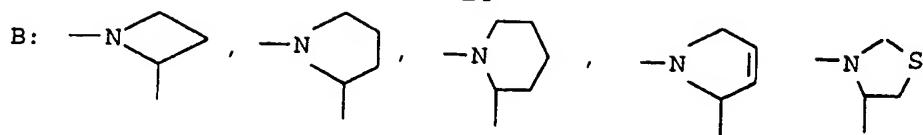
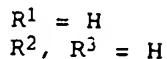


30

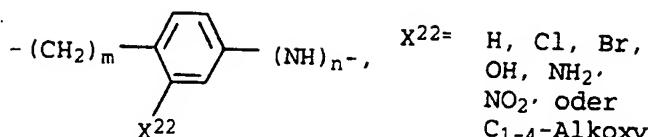
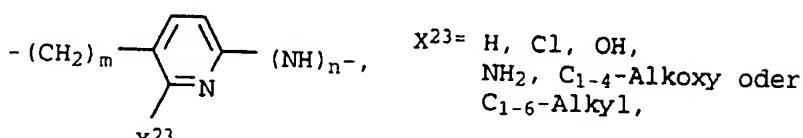
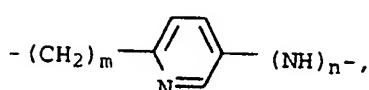
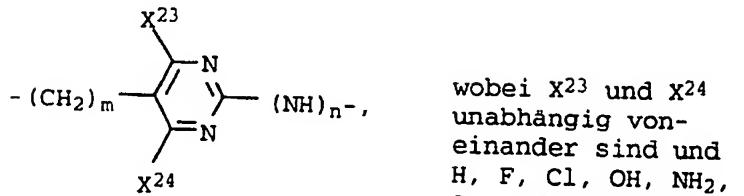
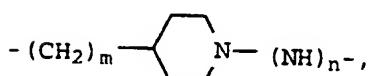
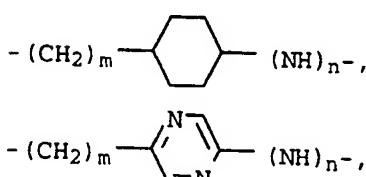
35

40

45

14**5**

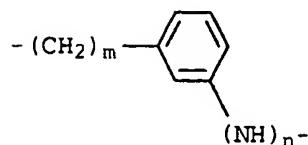
für $-(CH_2)_m-D-(NH)_n-$ mit $m = 0, n = 0$

10**15****20****25****30****35****40****45**

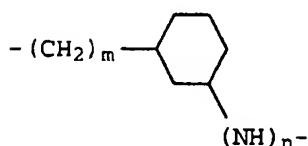
15

für $-(\text{CH}_2)_m-\text{D}-(\text{NH})_n-$ mit $m = 0, n = 1$

5

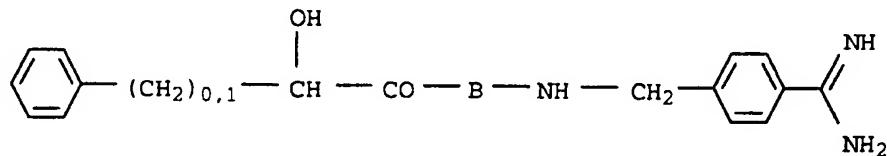


10

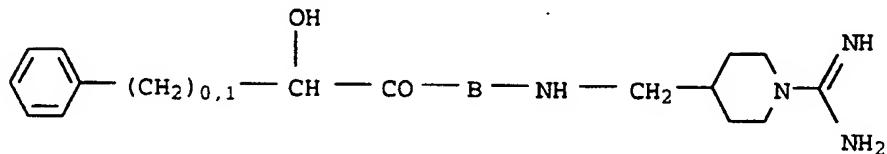
 $\text{R}^4: \text{H}, \text{OH}.$

Unter den besonders bevorzugten Verbindungen sind folgende Kombinationen hervorzuheben, wobei A und B die als besonders bevorzugt beschriebene Bedeutung besitzen:

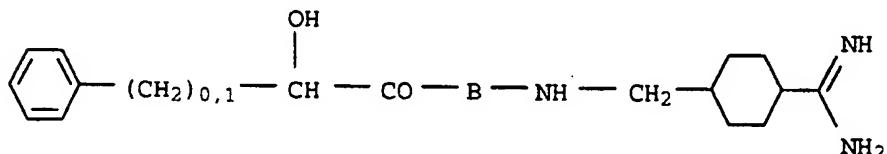
20



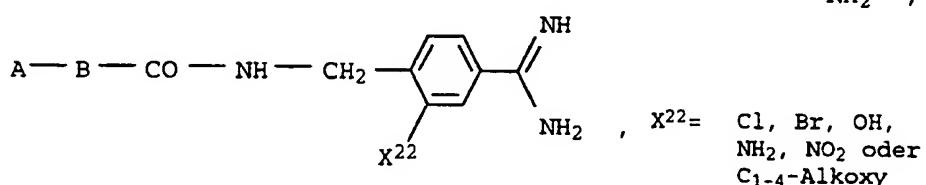
25



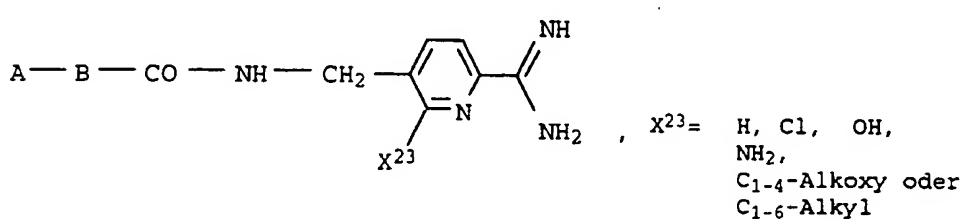
30



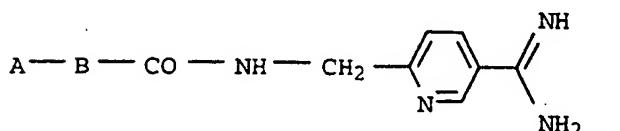
35



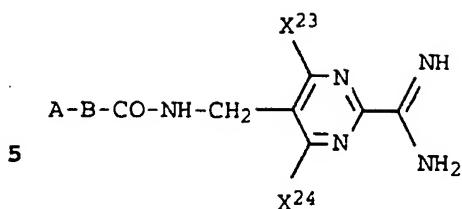
40



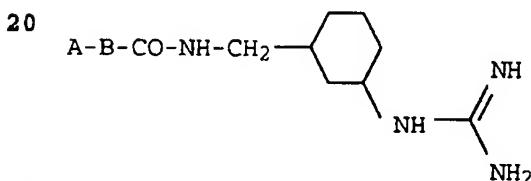
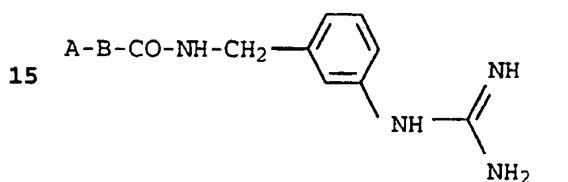
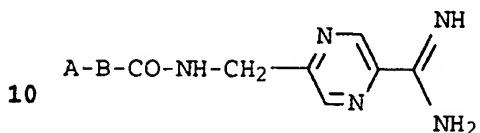
45



16



wobei X^{23} und X^{24} unabhängig voneinander sind und
H, OH, Cl, NH₂,
C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl
bedeuten



25

Folgende Substanzen seien beispielhaft genannt:

1. Boc-(D)-Phe-Pro-NH-(4-Am)-2-phenethyl
2. H-(D)-Phe-Pro-NH-(4-Am)-2-phenethyl
- 30 3. Boc-Phe-Pro-NH-pAmb
4. H-Phe-Pro-NH-pAmb
5. Boc-(D)-Phe-Pro-NH-pAmb
6. Ac-(D)-Phe-Pro-NH-pAmb
7. H-(D)-Phe-Pro-NH-pAmb
- 35 8. H-(D)-Phe-Pro-N(Me)-pAmb
9. Me-(D)-Phe-Pro-NH-pAmb
10. Z-Me-(D)-Phe-Pro-NH-pAmb
11. HOOC-CH₂-(D)-Phe-Pro-NH-pAmb
12. MeOOC-CH₂-(D)-Phe-Pro-NH-pAmb
- 40 13. t-BuOOC-CH₂-(Boc)-(D)-Phe-Pro-NH-pAmb
14. EtOOC-(D)-Phe-Pro-NH-pAmb
15. Boc-(D)-Phe-Pro-NH-mAmb
16. H-(D)-Phe-Pro-NH-mAmb
17. Z-(D)-Phe-Pro-(D,L)(4-Am)-PhgOH
- 45 18. Z-(D)-Phe-Pro-(D,L)(4-Am)-PhgOMe
19. H-(D)-Phe-Pro-(D,L)(4-Am)-Phg-OH
20. Boc-(D)-Phe-Pro-(4-Am)-PhgCH₂Ph

17

21. H-(D)-Phe-Pro-(4-Am)-PhgCH₂Ph
22. H-(D)-Phe-Pro-NH-pAm-[(D,L)- α -Me]-benzyl
23. Me-(D)-Phe-Pro-(D bzw. L)(4-Am)-Phg ψ [CH₂-OH]/a
24. Me-(D)-Phe-Pro-(D bzw. L)(4-Am)-Phg ψ [CH₂-OH]/b
- 5 25. Boc-(D)-Phe(4-F)-Pro-NH-pAmb
26. H-(D)-Phe(4-F)-Pro-NH-pAmb
27. Boc-(D)-Phe(4-C1)-Pro-NH-pAmb
28. H-(D)-Phe(4-C1)-Pro-NH-pAmb
29. Boc-(D,L)-Phe(4-Br)-Pro-NH-pAmb
- 10 30. H-(D,L)-Phe(4-Br)-Pro-NH-pAmb
31. H-(D)-Phe(4-OH)-Pro-NH-pAmb
32. Boc-(D)-Phe(4-MeO)-Pro-NH-pAmb
33. H-(D)-Phe(4-MeO)-Pro-NH-pAmb
34. Boc-(D,L)-Phe(4-EtO)-Pro-NH-pAmb
- 15 35. H-(D,L)-Phe(4-EtO)-Pro-NH-pAmb
36. Boc-(D)-Phe(4-BzLO)-Pro-NH-pAmb
37. H-(D)-Phe(4-BzLO)-Pro-NH-pAmb
38. Boc-(D,L)-Phe(4-Et)-Pro-NH-pAmb
39. H-(D,L)-Phe(4-Et)-Pro-NH-pAmb
- 20 40. Boc-(D,L)-Phe(4-iPr)-Pro-NH-pAmb
41. H-(D,L)-Phe(4-iPr)-Pro-NH-pAmb
42. Z-(D)-Phe(4-tBuO)-Pro-NH-pAmb
43. H-(D)-Phe(4-tBuO)-Pro-NH-pAmb
44. Boc-(D,L)-Phe(4-tBu)-Pro-NH-pAmb
- 25 45. H-(D,L)-Phe(4-tBu)-Pro-NH-pAmb
46. H-(D,L)-Phe(4-Ph)-Pro-NH-pAmb
47. Boc-(D,L)-Phe(4-n-Bu)-Pro-NH-pAmb
48. H-(D,L)-Phe(4-n-Bu)-Pro-NH-pAmb
49. Boc-(D)-Phe(4-COOMe)-Pro-NH-pAmb
- 30 50. H-(D)-Phe(4-COOMe)-Pro-NH-pAmb
51. H-(D)-Phe(4-NO₂)-Pro-NH-pAmb
52. Boc-(D,L)-Phe(3-F)-Pro-NH-pAmb
53. H-(D,L)-Phe(3-F)-Pro-NH-pAmb
54. Boc-(D,L)-Phe(3-C1)-Pro-NH-pAmb
- 35 55. H-(D,L)-Phe(3-C1)-Pro-NH-pAmb
56. H-(D,L)-Phe(3-OH)-Pro-NH-pAmb
57. Boc-(D,L)-Phe(3-MeO)-Pro-NH-pAmb
58. H-(D,L)-Phe(3-MeO)-Pro-NH-pAmb
59. Boc-(D,L)-Phe(3-PhO)-Pro-NH-pAmb
- 40 60. H-(D,L)-Phe(3-PhO)-Pro-NH-pAmb
61. Boc-(D,L)-Phe(3-Me)-Pro-NH-pAmb
62. H-(D,L)-Phe(3-Me)-Pro-NH-pAmb
63. H-(D,L)-Phe(3-Ph)-Pro-NH-pAmb
64. Boc-(D,L)-Phe(3-CF₃)-Pro-NH-pAmb
- 45 65. H-(D,L)-Phe(3-CF₃)-Pro-NH-pAmb
66. Boc-(D,L)-Phe(2-F)-Pro-NH-pAmb
67. H-(D,L)-Phe(2-F)-Pro-NH-pAmb

18

68. Boc-(D,L)-Phe(2-Cl)-Pro-NH-pAmb
 69. H-(D,L)-Phe(2-Cl)-Pro-NH-pAmb
 70. Boc-(D,L)-Phe(2-OH)-Pro-NH-pAmb
 71. H-(D,L)-Phe(2-OH)-Pro-NH-pAmb
 5 72. Boc-(D,L)-Phe(2-Meo)-Pro-NH-pAmb
 73. H-(D,L)-Phe(2-MeO)-Pro-NH-pAmb
 74. Boc-(D,L)-Phe(2-Me)-Pro-NH-pAmb
 75. H-(D,L)-Phe(2-Me)-Pro-NH-pAmb
 76. Boc-(D,L)-Phe(2-iPr)-Pro-NH-pAmb
 10 77. H-(D,L)-Phe(2-iPr)-Pro-NH-pAmb
 78. Boc-(D,L)-Phe(2-Ph)-Pro-NH-pAmb
 79. H-(D,L)-Phe(2-Ph)-Pro-NH-pAmb
 80. Boc-(D,L)-Phe(3,4-(F)₂)-Pro-NH-pAmb
 81. H-(D,L)-Phe(3,4-(F)₂)-Pro-NH-pAmb
 15 82. Boc-(D,L)-Phe(3,4-(Cl)₂)-Pro-NH-pAmb
 83. H-(D,L)-Phe(3,4-(Cl)₂)-Pro-NH-pAmb
 84. Boc-(D,L)-Phe(3-Cl-4-MeO)-Pro-NH-pAmb
 85. H-(D,L)-Phe(3-Cl-4-MeO)-Pro-NH-pAmb
 86. Boc-(D,L)-Phe(3-Cl-4-EtO)-Pro-NH-pAmb
 20 87. H-(D,L)-Phe(3-Cl-4-EtO)-Pro-NH-pAmb
 88. H-(D,L)-Phe(3,4-(MeO)₂)-Pro-NH-pAmb
 89. Boc-(D,L)-Phe(3,4-(Me)₂)-Pro-NH-pAmb
 90. H-(D,L)-Phe(3,4-(Me)₂)-Pro-NH-pAmb
 91. Boc-(D,L)-Phe(3-Me-4-iPr)-Pro-NH-pAmb
 25 92. H-(D,L)-Phe(3-Me-4-iPr)-Pro-NH-pAmb
 93. Boc-(D,L)-Phe(2,3-(MeO)₂)-Pro-NH-pAmb
 94. H-(D,L)-Phe(2,3-(MeO)₂)-Pro-NH-pAmb
 95. Boc-(D,L)-Phe(2,5-(MeO)₂)-Pro-NH-pAmb
 96. H-(D,L)-Phe(2,5-(MeO)₂)-Pro-NH-pAmb
 30 97. Boc-(D,L)-Phe(3,5-(MeO)₂)-Pro-NH-pAmb
 98. H-(D,L)-Phe(3,5-(MeO)₂)-Pro-NH-pAmb
 99. Boc-(D,L)-Phe(3,4,5-(MeO)₃)-Pro-NH-pAmb
 100. H-(D,L)-Phe(3,4,5-(MeO)₃)-Pro-NH-pAmb
 101. Boc-(D,L)-Phe(2,4,6-(Me)₃)-Pro-NH-pAmb
 35 102. H-(D,L)-Phe(2,4,6-(Me)₃)-Pro-NH-pAmb
 103. Boc-(D)- α Nal-Pro-NH-pAmb
 104. H-(D)- α Nal-Pro-NH-pAmb
 105. H-(D)- β Nal-Pro-NH-pAmb
 106. Boc-(D,L)- α Ngl-Pro-NH-pAmb
 40 107. H-(D,L)- α Ngl-Pro-NH-pAmb
 108. Boc-(D,L)- β Ngl-Pro-NH-pAmb
 109. H-(D,L)- β Ngl-Pro-NH-pAmb
 110. H-(D,L)-1-Tic-Pro-NH-pAmb
 111. Boc-(D)-3-Tic-Pro-NH-pAmb
 45 112. H-(D)-3-Tic-Pro-NH-pAmb
 113. 1-Icc-Pro-NH-pAmb
 114. Boc-(D,L)-2-Tgl-Pro-NH-pAmb

- 115. H- (D, L)-2-Tgl-Pro-NH-pAmb
- 116. Boc- (D, L)-2-Tal-Pro-NH-pAmb
- 117. H- (D, L)-2-Tal-Pro-NH-pAmb
- 118. Boc- (D)-Phg-Pro-NH-pAmb
- 5 119. H- (D)-Phg-Pro-NH-pAmb
- 120. BOC- (D, L)-Phg (4-MeO)-Pro-NH-pAmb
- 121. H- (D, L)-Phg (4-MeO)-Pro-NH-pAmb
- 122. Boc- (D)-Chg-Pro-NH-pAmb
- 123. H- (D)-Chg-Pro-NH-pAmb
- 10 124. EtOOC- (D)-Chg-Pro-NH-pAmb
- 125. HOOC-CH₂- (D)-Chg-Pro-NH-pAmb
- 126. tBuOOC-CH₂- (D)-Chg-Pro-NH-pAmb
- 127. Boc- (D)-Cha-Pro-NH-pAmb
- 128. Me- (D)-Cha-Pro-NH-pAmb
- 15 129. Me- (Z)- (D)-Cha-Pro-NH-pAmb
- 130. N,N-Me₂- (D)-Cha-Pro-NH-pAmb
- 131. Boc- (D)-Trp (Boc)-Pro-NH-pAmb
- 132. H- (D)-Trp-Pro-NH-pAmb
- 133. Boc- (D, L)-Dpa-Pro-NH-pAmb
- 20 134. H- (D bzw. L)-Dpa-Pro-NH-pAmb/a
- 135. H- (D bzw. L)-Dpa-Pro-NH-pAmb/b
- 136. EtOOC- (D bzw. L)-Dpa-Pro-NH-pAmb/a
- 137. EtOOC- (D bzw. L)-Dpa-Pro-NH-pAmb/b
- 138. HOOC-CH₂- (D bzw. L)-Dpa-Pro-NH-pAmb/a
- 25 139. HOOC-CH₂- (D bzw. L)-Dpa-Pro-NH-pAmb/b
- 140. Boc- (D bzw. L)-Dpa (4,4'-(Cl)₂)-Pro-NH-pAmb/a
- 141. Boc- (D bzw. L)-Dpa (4,4'-(Cl)₂)-Pro-NH-pAmb/b
- 142. H- (D bzw. L)-Dpa (4,4'-(Cl)₂)-Pro-NH-pAmb/a
- 143. H- (D bzw. L)-Dpa (4,4'-(Cl)₂)-Pro-NH-pAmb/b
- 30 144. EtOOC- (D bzw. L)-Dpa (4,4'-(Cl)₂)-Pro-NH-pAmb/a
- 145. EtOOC- (D bzw. L)-Dpa (4,4'-(Cl)₂)-Pro-NH-pAmb/b
- 146. HOOC-CH₂- (D bzw. L)-Dpa (4,4'-(Cl)₂)-Pro-NH-pAmb/a
- 147. HOOC-CH₂- (D bzw. L)-Dpa (4,4'-(Cl)₂)-Pro-NH-pAmb/b
- 148. H- (D bzw. L)-Dch-Pro-NH-pAmb/a
- 35 149. H- (D bzw. L)-Dch-Pro-NH-pAmb/b
- 150. Boc- (D)-Val-Pro-NH-pAmb
- 151. H- (D)-Val-Pro-NH-pAmb
- 152. Boc- (D)-Leu-Pro-NH-pAmb
- 153. H- (D)-Leu-Pro-NH-pAmb
- 40 154. Boc- (D)-Gly(α-tBu)-Pro-NH-pAmb
- 155. H- (D)-Gly(α-tBu)-Pro-NH-pAmb
- 156. Boc- (D)-Ala(β-tBu)-Pro-NH-pAmb
- 157. H- (D)-Ala(β-tBu)-Pro-NH-pAmb
- 158. H- (D bzw. L)-Msu-Pro-NH-pAmb/a
- 45 159. H- (D bzw. L)-Msu-Pro-NH-pAmb/b
- 160. Boc- (Cyclo)Leu-Pro-NH-pAmb
- 161. H- (Cyclo)Leu-Pro-NH-pAmb

162. Boc-Gly-Pro-NH-pAmb
163. H-Gly-Pro-NH-pAmb
164. Ph-CH₂-CO-Gly-Pro-NH-pAmb
165. Ph-CH₂-CH₂-CO-Gly-Pro-NH-pAmb
- 5 166. Ph-CH₂-Gly-Pro-NH-pAmb
167. β -Naphthyl-CH₂-Gly-Pro-NH-pAmb
168. [3,4-(MeO)₂-phenyl]-CH₂-Gly-Pro-NH-pAmb
169. Ph-CH₂-CO-Pro-NH-pAmb
170. Ph-CH₂-CH₂-CO-Pro-NH-pAmb
- 10 171. Ph-CH₂-CH₂-CH₂-CO-Pro-NH-pAmb
172. α -Naphthyl-CO-Pro-NH-pAmb
173. β -Naphthyl-CO-Pro-NH-pAmb
174. α -Naphthyl-CH₂-CO-Pro-NH-pAmb
175. β -Naphthyl-CH₂-CO-Pro-NH-pAmb
- 15 176. β -Naphthyl-SO₂-Pro-NH-pAmb
177. p-Tol-SO₂-Pro-NH-pAmb
178. Ph-CH₂-CH₂-SO₂-Pro-NH-pAmb
179. H-Asp-Pro-NH-pAmb
180. Boc-Asp(OMe)-Pro-NH-pAmb
- 20 181. H-Asp(OMe)-Pro-NH-pAmb
182. Ph-CH₂-CO-Asp(OMe)-Pro-NH-pAmb
183. Ph-CH₂-CH₂-CO-Asp(OMe)-Pro-NH-pAmb
184. (n-Pr)₂CH-CO-Asp-Pro-NH-pAmb
185. H-Asp(OBzl)-Pro-NH-pAmb
- 25 186. (n-Pr)₂CH-CO-Asp(OBzl)-Pro-NH-pAmb
187. Ph-CH₂-CO-Asp-Pro-NH-pAmb
188. Ph-CH₂-CH₂-CO-Asp-Pro-NH-pAmb
189. (n-Pr)₂CH-CO-Asp(OMe)-Pro-NH-pAmb
190. Z-(D)-Asp(OMe)-Pro-NH-pAmb
- 30 191. H-(D)-Asp-Pro-NH-pAmb
192. Z-(D)-Asp(OtBu)-Pro-NH-pAmb
193. H-(D)-Asp(OtBu)-Pro-NH-pAmb
194. Boc-(D)-Asp(OBzl)-Pro-NH-pAmb
195. H-(D)-Asp(OBzl)-Pro-NH-pAmb
- 35 196. Z-(D)-Glu(OtBu)-Pro-NH-pAmb
197. H-(D)-Glu(OtBu)-Pro-NH-pAmb
198. H-(D)-Glu-Pro-NH-pAmb
199. (D)-Ph-CH₂-CHOH-CO-Pro-NH-pAmb
200. (D)-Man-Pro-NH-pAmb
- 40 201. Boc-(D)-Phe-Aze-NH-pAmb
202. H-(D)-Phe-Aze-NH-pAmb
203. Boc-(D)-Phe-(D,L)-Pic-NH-pAmb
204. H-(D)-Phe-(D bzw. L)-Pic-NH-pAmb/a
205. H-(D)-Phe-(D bzw. L)-Pic-NH-pAmb/b
- 45 206. Boc-(D)-Phe-(D,L/trans)-Pic(4-Me)-NH-pAmb
207. H-(D)-Phe-(D,L/trans)-Pic(4-Me)-NH-pAmb
208. Boc-(D)-Phe-Pyr-NH-pAmb

21

209. H- (D) - Phe - Pyr - NH - pAmb
 210. Boc - (D) - Phe - Hyp (O-tBu) - NH - pAmb
 211. H- (D) - Phe - Hyp - NH - pAmb
 212. Boc - (D) - Phe - (Me) Val - NH - pAmb
5 213. H- (D) - Phe - (Me) Val - NH - pAmb
 214. Boc - (D) - Phe - Val - NH - pAmb
 215. H- (D) - Phe - Val - NH - pAmb
 216. Boc - (D) - Phe - Tia - NH - pAmb
 217. H- (D) - Phe - Tia - NH - pAmb
10 218. H- (D) - Phe - Pro - NH - 3 - (6-am) - pico
 219. Boc - (D) - Chg - Pro - NH - 3 - (6-Am) - pico
 220. H- (D) - Chg - Pro - NH - 3 - (6-Am) - pico
 221. HOOC-CH₂- (D) - Chg - Pro - NH - 3 - (6-Am) - pico
 222. HOOC-CH₂- (D) - Chg - Pyr - NH - 3 - (6-Am) - pico
15 223. HOOC-CH₂- (D) - Chg - 2 - Phi - NH - 3 - (6-Am) - pico
 224. HOOC-CH(Me) - (D) - Chg - Pro - NH - 3 - (6-Am) - pico
 225. Boc - (D) - Phe - Pro - NH - 3 - (2-Me-6-Am) - pico
 226. H- (D) - Phe - Pro - NH - 3 - (2-Me-6-Am) - pico
 227. Boc - (D) - Chg - Pro - NH - 3 - (2-Me-6-Am) - pico
20 228. H- (D) - Chg - Pro - NH - 3 - (2-Me-6-Am) - pico
 229. tBuOOC-CH₂- (D) - Chg - Pro - NH - 3 - (2-Me-6-Am) - pico
 230. HOOC-CH₂- (D) - Chg - Pro - NH - 3 - (2-Me-6-Am) - pico
 231. MeOOC-CH₂- (D) - Chg - Pro - NH - 3 - (2-Me-6-Am) - pico
 232. Boc - (D) - Chg - Pro - NH - 2 - (5-Am) - pico
25 233. H- (D) - Chg - Pro - NH - 2 - (5-Am) - pico
 234. HOOC-CH₂- (D) - Chg - Pro - NH - 2 - (5-Am) - pico
 235. HOOC-CH₂- (D) - Chg - Pro - NH - 5 - (2-Am) - pym
 236. (D) - Man - Pro - NH - 4 - (1-Am) - pip
 237. Boc - (D) - Phe - Pro - NH - pHamb
30 238. H- (D) - Phe - Pro - NH - pHamb
 239. Boc - (D) - Phe - Pro - NH - (2-MeO) - pAmb
 240. H- (D) - Phe - Pro - NH - (2-MeO) - pAmb
 241. Boc - (D) - Phe (4-Meo) - Pro - NH - (2-MeO) - pAmb
 242. H- (D) - Phe (4-Meo) - Pro - NH - (2-MeO) - pAmb
35 243. HOOC-CH₂- (D) - Phe (4-Meo) - Pro - NH - (2-MeO) - pAmb
 244. Boc - (D) - Chg - Pro - NH - (2-MeO) - pAmb
 245. H- (D) - Chg - Pro - NH - (2-MeO) - pAmb
 246. HOOC-CH₂- (D) - Chg - Pro - NH - (2-MeO) - pAmb
 247. Boc - (D) - Chg - Aze - NH - (2-MeO) - pAmb
40 248. H- (D) - Chg - Aze - NH - (2-MeO) - pAmb
 249. Boc - (D) - Chg - Pro - NH - (2-iPrO) - pAmb
 250. H- (D) - Chg - Pro - NH - (2-iPrO) - pAmb
 251. Boc - (D) - Chg - Pro - NH - (2-C1) - pAmb
 252. H- (D) - Chg - Pro - NH - (2-C1) - pAmb
45 253. H- (D) - Phe - Pro - (D,L) (4-Am) - PhgOMe
 254. Boc - (D,L) - Phe (3-OH) - Pro - NH - pAmb
 255. BOC - (D,L) - 1-Tic - Pro - NH - pAmb

22

256. H- (D)-Chg-Pro-NH-3-(2-MeO-6-Am)-pico

Die Verbindungen der Formel I können als solche oder in Form ihrer Salze mit physiologisch verträglichen Säuren vorliegen.

5 Beispiele für solche Säuren sind: Salzsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Malonsäure, Bernstein-
säure, Hydroxybernsteinsäure, Schwefelsäure, Glutarsäure, Asparaginsäure, Brenztraubensäure, Benzoesäure, Glucuronsäure, Oxalsäure, Ascorbinsäure und Acetylglycin.

Die neuen Verbindungen lassen sich zur Therapie und Prophylaxe aller Krankheiten verwenden, bei denen Thrombin eine Rolle spielt. Dies sind besonders thromboembolische Erkrankungen wie
15 Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlußkrankheit, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Schlaganfall. Darüber hinaus können sie zur Verhinderung der Reoocclusion nach Öffnung arterieller Gefäße durch mechanische Methoden oder Lyse verwendet werden.

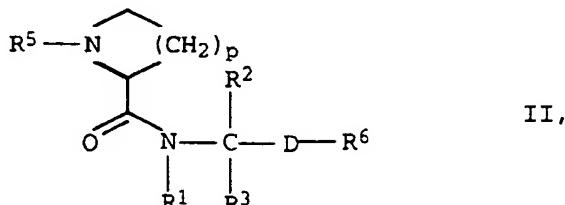
20

Ferner sind die Substanzen geeignet, die Thrombinbildung durch direkte Hemmung von Kallikrein zu verhindern.

Ihr besonderer Vorteil liegt darin, daß sie auch nach oraler Gabe
25 wirksam sind.

Gegenstand der Erfindung sind weiter folgende Substanzen der Formel II, die wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen I darstellen:

30



35

worin R¹, R², R³ und D die für Formel I angegebene Bedeutungen besitzen, und

40 R⁵: H, C₁₋₄-Alkoxy-CO- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-CO-,

R⁶: ein Cyano-, Amidino- oder Guanidino-Rest in der m- oder p-Stellung zu C(R², R³) und

45 p: 1, 2 oder 3

bedeuten.

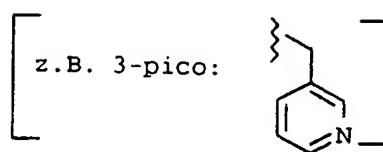
23

Die in der Beschreibung und in den Beispielen verwendeten Abkürzungen haben folgende Bedeutungen:

Ala	= Alanin
5 Am	= amidino
(m bzw. p) Amb	= (meta- bzw. para-)Amidinobenzyl
Asp	= Asparaginsäure
Aze	= Azetidin-2-carbonsäure
Boc	= t-Butyloxycarbonyl
10 Bzl	= Benzyl
Cbz	= Benzyloxycarbonyl
Cha	= Cyclohexylalanin
Chg	= Cyclohexylglycin
DCC	= Dicyclohexylcarbodiimid
15 Dch	= Dicyclohexylalanin
DCM	= Dichlormethan
DIPEA	= Diisopropylethylamin
DMF	= Dimethylformamid
Dpa	= Diphenylalanin
20 Dpg	= Diphenylglycin
EDC	= N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid
Glu	= Glutaminsäure
Gly	= Glycin
pHamb	= para-Hydroxyamidinobenzyl; (Ham = Hydroxyamidono)
25 HOBT	= Hydroxybenzotriazol
HoSu	= Hydroxysuccinimid
Hyp	= Hydroxyprolin
Icc	= Isochinolincarbonsäure
30 iPr	= iso-Propyl
Leu	= Leucin
Man	= Mandelsäure
(Me)Val	= N-Methyl-valin
Msu	= Methioninsulfon
35 (α bzw. β)Nal	= ((α - bzw. β -)Naphthylalanin
NBS	= N-Bromsuccinimid
Ngl	= Naphthylglycin
Ph	= Phenyl
Phe	= Phenylalanin
40 Phg	= Phenylglycin
2-Phi	= 2-Perhydroindol-carbonsäure
Pic	= Pipecolinsäure (Piperidin-2-carbonsäure)
pico	= picolyl

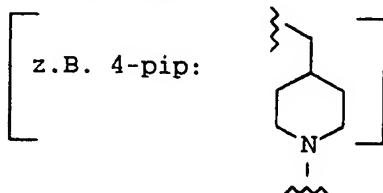
24

5

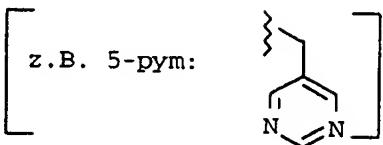


10

pip piperidinyl-methyl

15 Pro
pym= Prolin
pyrimidyl-methyl

20



PyBrop

= Bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium-
hexafluoro-phosphat

25 Pyr

= 3,4-Pyrrolin-2-carbonsäure

RT

= Raumtemperatur

Tal

= Thienylalanin

TBAB

= Tetrabutylammoniumbromid

tBu

= tertiar-Butyl

30 TEA

= Triethylamin

TEACl

= Tetraethylammoniumchlorid

TFA

= Trifluoressigsäure

Tgl

= Thienylglycin

Tia

= Thiazolidin-4-carbonsäure

35 Tic

= Tetrahydroisochinolin carbonsäure

Tol

= Tolyl

Trp

= Tryptophan

Val

= Valin

Z

= Benzyloxycarbonyl (=Cbz)

40

Beispiele:

- A. Allgemeine Vorschriften
- 5 A.I. Entfernung und Einführung von Schutzgruppen
- 10 A.I.a. 15 Schutzgruppen werden entsprechend den von Gross und Meienhofer (E. Gross, J. Meienhofer "The Peptides; Analysis, Synthesis, Biology"; 1st. ed. Vol. 3, Academic Press, New York 1981) beschrieben Methoden abgespalten.
- 15 A.I.b. 20 Cbz-Schutzgruppen werden entweder hydrogenolytisch nach Standardreaktionsbedingungen oder mit HF nach der in Stewart, J. M.; Young, J. D. "Solid Phase Peptide Synthesis" 2. Auflage; Pierce Chemical Company 1984) beschriebenen Methode abgespalten.
- 25 A.I.c. 30 Enthält das geschützte Molekül ausschließlich Boc-Schutzgruppen, so werden diese mit HCl/Dioxan bzw. HCl/Methylenchlorid bzw. CF₃COOH/Methylenchlorid nach Standardreaktionsbedingungen abgespalten (siehe Bodansky, M. & Bodansky, A. "The Practice of Peptide Synthesis", Springer-Verlag, 1984).
- 35 A.II. Allgemeine Vorschriften zur Hydrolyse von Estergruppen
- 40 A.II.a. 45 1 mMol des Esters wird in THF (4 ml/mMol) bei 0°C vorgelegt. Anschließend werden 1,2 Eq. LiOH (1M Lösung) zugefügt und das Gemisch über Nacht bei RT gerührt. Nach wäßriger Aufarbeitung erhält man die entsprechende Säure.
- 45 A.II.b. 50 1 mMol des Esters wird in MeOH (4 ml/mMol) bei 0°C vorgelegt. Anschließend werden 1,2 Eq. LiOH (1M Lösung) zugefügt und das Gemisch über Nacht bei RT gerührt. Nach wäßriger Aufarbeitung erhält man die entsprechende Säure.
- 55 A.II.c. 60 1 mMol des Esters wird in 2ml 2N HCl über Nacht bei RT gerührt. Das Produkt wird wäßrig aufgearbeitet.
- A.III Allgemeine Vorschrift zur Amidierung

26

A.III.1. In Anlehnung an eine Vorschrift von Vieweg et al. (H. Vieweg et al. Pharmazie 1984, 39, 226) werden aus Nitriilen die Amidine, N-Hydroxy-amidine und N-Amino-amidine wie folgt dargestellt:

5

1 Eq. des Nitrils wird in Pyridin/ Triethylamin (10/1; ca. 20-30ml/g Substanz) gelöst. Die Lösung wird dann mit H₂S-Gas gesättigt und über Nacht verschlossen bei RT stehengelassen. Anschließend wird die Reaktionsmischung in salzaures Eiswasser 10 eingerührt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit viel Wasser nachgewaschen und dann getrocknet. Die Substanz wird in Aceton (ca. 20-30ml/g Substanz) gelöst. Nach Zugabe von MeI (1ml/g Substanz) läßt man die Lösung über Nacht stehen. Durch Zugabe von Diethylether wird das S-Methyl-Thioimidsäureesterhydroiodid ge- 15 fällt und nochmals zur Reinigung aus MeOH/Diethylether umgefällt.

Das Salz wird in abs. MeOH (ca. 30ml/g Substanz) vorgelegt. Nach Zugabe von Ammoniumacetat (zur Synthese von N-Hydroxyamidinen wird Hydroxylammoniumacetat bz. -chlorid und zur Synthese von 20 N-Amino-Amidinen Hydraziniumacetat bzw. -chlorid verwendet) läßt man das Gemisch über Nacht bei RT röhren. Nach Filtration der Suspension wird ein Teil des Solvens im Vakuum entfernt und das Amidinohydroiodid durch Zugabe von Ether gefällt und abgesaugt. Anschließend wird das Rohprodukt mittels RP-HPLC gereinigt.

25

A.III.2. Wahlweise wird die Amidierung auch mittels einer Pinner-Reaktion durchgeführt (D. Neilson in Patai "The Chemistry of Amidines and Imidates" S.385-489, John Wiley & Sons, New York, 1975; R. Roger, D. Neilson Chem. Rev. 1961, 61, 179; ferner siehe Beispiel 2)

30

A.III.3 Eine weitere Möglichkeit zur Amidierung besteht in der Umwandlung einer Nitrilgruppe in eine Hydroxyamidin- 35 gruppe mit Hydroxylaminhydrochlorid und anschließender Hydrierung mit H₂/Raney-Nickel (bzw. H₂/Pd-C) zum Amidin.

10 mMol des Nitrildervatives werden in 100 ml MeOH gelöst und nach Zugabe von 3 Eq. Hydroxylaminhydrochlorid und 4,5 Eq. TGA bis zum 40 vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingeengt und in DCM aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser (pH 5-6) gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt.

45 Der Rückstand wird in 100 ml 5%iger methanolischer HOAc gelöst und nach Zugabe von Raney-Nickel (wahlweise auch Pd/C 10 %) unter einer Wasserstoffatmosphäre hydriert. Nach vollständigem Umsatz

27

des Eduktes wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingengt. Das Produkt wird nach Bedarf entweder mittels einer säulenchromatographischen Trennung über Kieselgel oder einer reversed Phase HPLC Trennung gereinigt.

5

A. IV Allgemeine Vorschrift zur Guanidierung von Aminen

A. IV.1. Darstellung freier Guanidino-Verbindungen

10 Freie Guanidinoverbindungen werden ausgehend von den entsprechenden Aminen als Vorläufer analog einer Vorschrift von Miller et al. bzw. Mosher et al. (A. E. Miller, J. J. Bischoff Synthesis 1986, 777; K. Kim, Y.-T. Lin, H. S. Mosher Tetrahedron Letters 1988, 29, 3183) synthetisiert.

15

A. IV.1.a. 1Eq. K_2CO_3 und 1Eq. Amin werden in 10ml Wasser gelöst vorgelegt. 1Eq. Aminoiminomethansulfonsäure wird dann portionsweise unter starkem Rühren zugegeben. Nach 24ständigem Rühren wird die Reaktionsmischung filtriert. Der abfiltrierte Feststoff ist das Guanidin.

20

A. IV.1.b. Äquimolare Mengen eines Amins und der Aminoiminomethansulfonsäure werden bei Raumtemperatur in absolutem MeOH (1ml/ mMol) bis zur Bildung einer klaren Lösung gerührt. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels RP-HPLC gereinigt.

25

A. IV.2. Darstellung von Alkoxy carbonylguanidinen

30 Die Umsetzungen zu Alkoxy carbonylguanidinen werden in Analogie zu den folgenden Literaturvorschriften durchgeführt:

35

1. R. J. Bergeron, J. S. McManis J. Org. Chem. 1987, 52, 1700

40

2. R. Dubey, S. Abuzar, S. Sharma, R.K. Chatterjee J. Med. Cem. 1985, 28, 1748

45

3. S. Shawkat, S. Sharma Synthesis 1992, 664

4. A. S. Vendrini, P. Lucietto, G. Fossati, C. Giordani Tetrahedron Lett. 1992, 33, 6541

5. Z. P. Tian, P. Edwards, R. W. Roeske Int. J. Pept. Prot. Res. 1192, 40, 119

28

A. V. Allgemeine Veresterungsmethoden

A. V. 1. 1 Eq. der Carbonsäure wird zusammen mit 1.1Eq. N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid - hydrochlorid, 2Eq. Alkohol und katalytischen Mengen Dimethylaminopyridin bei Raumtemperatur über Nacht in Methylenchlorid gerührt. Anschließend wird die Lösung mit Methylenchlorid verdünnt, mit 20%iger NaHSO₄-Lsg. extrahiert, getrocknet und im Vakuum eingeengt.

A. V. 2. 1Eq. der Carbonsäure wird mit dem entsprechenden Alkohol und katalytischen Mengen p-Toluolsulfonsäure in Chloroform (wahlweise auch Toluol) zum Sieden erwärmt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wird die Lösung mit ges. NaHCO₃-Lsg. und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und einrotiert.

B. Allgemeine Synthese-Strategien

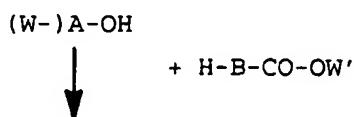
20 Die Darstellung der beanspruchten Verbindungen kann auf mehreren Wegen erfolgen.

1. Ausgehend von entsprechenden geschützten A-Derivaten W-A-OH lassen sich nacheinander nach bekannten Synthesemethoden die Bausteine H-B-COO^{W'} (^{W'}=Alkyl) und H-N(R1)-C(R2R3)-(CH₂)_m-D-(NH)_n-C(NH)NHR₄, welche jeweils in geeignet geschützter Form vorliegen, ankuppeln (s. Schema I). Wie in der Peptidchemie üblich, sind zwischen den einzelnen Kupplungsschritten gezielt die Schutzgruppen der Reaktionszentren der nachfolgenden Kupplung abzuspalten. Sämtliche eingesetzten Bausteine sind entweder käuflich oder lassen sich nach bzw. in Analogie zu bekannten Literaturvorschriften synthetisieren.
2. Die Synthesen können auch in umgekehrter Reihenfolge durch Kuppeln von H-N(R1)-C(R2R3)-(CH₂)_m-D-(NH)_n-C(NH)NHR₄ (R₄ ist eine geeignete Schutzgruppe) mit geeignet geschützten W-B-COOH- und anschließend A-Derivaten W-A-OH erfolgen (s. Schema II)
3. Die Guanidin-, Amidin-, N-Hydroxyamidin- bzw. N-Aminoamidinfunktionen werden entweder in geschützter Form (protoniert, oder mit geeigneten Schutzgruppen versehen) mit dem Baustein H-N(R1)-C(R2R3)-(CH₂)_m-D-(NH)_n-C(NH)NHR₄ in die Darstellung der Wirksubstanzen eingeführt und anschließend entschützt, oder aber nach der Kupplung der Bausteine auf der Stufe W-A-B-CO-N(R1)-C(R2R3)-(CH₂)_m-

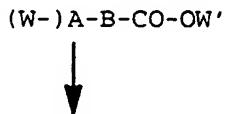
29

D-NH₂ durch Guanylierung bzw. W-A-B-CO-N(R¹)-C(R²R³)-(CH₂)_m-D-CN durch Amidierung, N-Hydroxyamidierung oder N-Aminamidierung hergestellt.

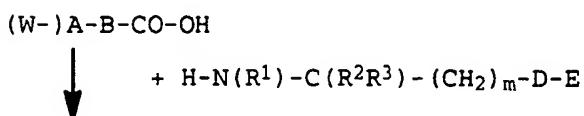
5



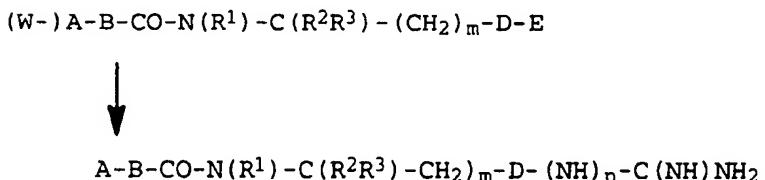
10



15

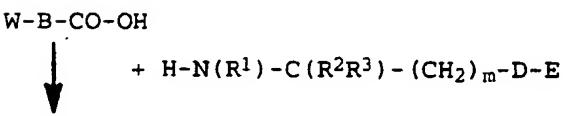


20

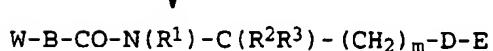


Schema II

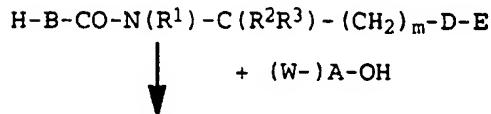
25



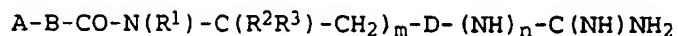
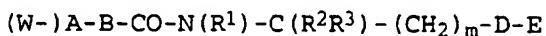
30



35



40



45

30

W ist eine der üblichen, N-terminalen Schutzgruppen (vorzugsweise Boc bzw. Cbz) oder eine Hydroxylschutzgruppe und W' bedeutet Methyl, Ethyl, tert. Butyl oder Benzyl.

5 E bedeutet -CN oder -(NH)_n-C(NH)NHR⁴, wobei R⁴ eine Schutzgruppe darstellt. Für die Synthese der Guanidine (n=1) kann E auch -NH-R⁴ bzw. NH₂ bedeuten.

Für die Synthese von N-Amidino-piperidinen (n=0) kann E auch R⁴
10 bzw. H bedeuten.

Literatur für Peptidchemie:

15 1. E. Gross, J. Meienhofer "The Peptides; Analysis, Synthesis, Biology"; 1st. ed. Vol. 1; Academic Press, New York
1979

20 2. E. Gross, J. Meienhofer "The Peptides; Analysis, Synthesis, Biology"; 1st. ed. Vol. 2, Academic Press, New York
1980

25 3. E. Gross, J. Meienhofer "The Peptides; Analysis, Synthesis, Biology"; 1st. ed. Vol. 3, Academic Press, New York
1981

30 4. M. Deffner, E. Jaeger, P. Stelzel, P. Thamm, G. Wenberg, E. Wünsch in Houben-Weyl "Methoden der Chemie", 4.
Aufl. Vol. XV/1, Herausg. E. Wünsch Georg Thieme Verlag
Stuttgart, 1974

35 5. M. Deffner, E. Jaeger, P. Stelzel, P. Thamm, G. Wenberg, E. Wünsch in Houben-Weyl "Methoden der Chemie", 4.
Aufl. Vol. XV/2, Herausg. E. Wünsch Georg Thieme Verlag
Stuttgart, 1974

35 6. Bodansky, M. & Bodansky, A. "The Practice of Peptide Synthesis", Springer-Verlag, 1984

B.I. 40 Verknüpfung der Bausteine (W-)A-OH und H-B-
CO-N(R1)-C(R2R3)-(CH₂)_m-D-(NH)_nC(NH)NHR⁴ bzw. H-B-
CO-N(R1)-C(R2R3)-CH₂)_m-D-CN entsprechend der allgemeinen Formel I (R₁, R₂, R₃ = H, Alkyl) und Schema II

45 Das Hydrochlorid HClxH-B-CO-
N(R1)-C(R2R3)-(CH₂)_m-D-(NH)_nC(NH)NHR⁴ bzw. HClxH-B-CO-
N(R1)-C(R2R3)-(CH₂)_m-D-CN wird zunächst nach Standard-Peptidkupplungsbedingungen (siehe Bodansky, M. & Bo-

31

dansky, A. "The Practice of Peptide Synthesis", Springer-Verlag, 1984) aus W-B-CO-OH (W = eine Schutzgruppe, vorzugsweise Boc oder Cbz) und dem Amin
 $H-N(R_1)-C(R_2R_3)-(CH_2)_m-D-(NH)nC(NH)NHR_4$ bzw.
 $N-N(R_1)-C(R_2R_3)-(CH_2)_m-D-CN$ mit anschließender Schutz-

5 N-N(R1)-C(R2R3)-(CH₂)_m-D-CN mit anschließender Schutzgruppenabspaltung dargestellt. Das Hydrochlorid wird dann wie folgt zu den Substanzen (entsprechend der allgemeinen Formel) umgesetzt:

10 B.I.a. W-A-OH = geschützte Aminosäure (entsprechend der allgemeinen Formel)

15 1 Eq. der geschützten Aminosäure W-A-OH und 1.1 Eq. des Hydrochlorids $\text{HClxH-B-CO-N(R1)-C(R2R3)-(CH}_2\text{)}_m\text{-D-}$
(NH)_nC(NH)NHR₄ bzw. $\text{HClxH-B-CO-N(R1)-C(R2R3)-(CH}_2\text{)}_m\text{-D-CN}$ (entsprechend der allgemeinen Formel I) werden nach Standard-Peptidkupplungsvorschriften zu dem gewünschten Produkt umgesetzt. Falls E = CN ist, wird die Nitrilfunktion entsprechend A.III.1-3 in die Amidino- bzw.
20 Hydroxyamidinogruppe überführt. Anschließend werden vorhandene Schutzgruppen nach Standardmethoden abgespalten.

B.I.b. A-OH = N-Acyl-AS (AS sind die unter A in der allgemeinen Formel I genannten Aminosäuren
 25 Acyl = HOOC-C₁₋₆-Alkylcarbonyl, C₁₋₁₂-Alkylcarbonyl,
 Phenyl-C₁₋₄-alkylcarbonyl, α - bzw. β -Naphthyl-C₁₋₄-alkylcarbonyl)

30 B.I.b.1. Zunächst wird eine geschützte Aminosäure W-A-OH wie unter B.I.a. beschrieben an das dort beschriebene Hydrochlorid gekuppelt (R4 muß eine übliche Schutzgruppe sein). Anschließend wird die N-terminale Schutzgruppe der Aminosäure entfernt (die Schutzgruppe muß orthogonal zu R4 abspaltbar sein) und diese mit Carbonsäuren AcyLOH (entsprechend der allgemeinen Formel) unter Standard-Peptidkupplungsbedingungen zu dem gewünschten Produkt umgesetzt. Zur Freisetzung der Amidino-, N-Amino-Amidino-, N-Hydroxy-Amidino oder Guanidinogruppe wird diese (falls gewünscht) unter Standardbedingungen abgespalten (siehe Kap. A.I.). Falls E = CN ist, wird die Nitrilfunktion entsprechend A.III.1-3 in die Amidino- bzw. Hydroxyamidinogruppe überführt.

32

- B.I.b.2. Zunächst wird die N-terminale Aminosäure H-A-OCH₃ am N-Terminus mit einer Carbonsäure AcylOH (entsprechend der allgemeinen Formel I) unter Standard-Peptidkupplungsbedingungen zu dem N - acylierten Aminosäureester umgesetzt und anschließend die Estergruppe hydrolysiert. Dann wird die acyierte Aminosäure wie unter B.I.b.1 beschrieben mit dem Hydrochlorid HClxH-B-CO-N(R₁)-C(R₂R₃)-(CH₂)_m-D-(NH)_nC(NH)NHR₄ bzw. HClxH-B-CO-N(R₁)-C(R₂R₃)-CH₂)_m-D-CN unter Standardbedingungen gekuppelt.
- 5 Falls E = CN ist, wird die Nitrilfunktion entsprechend A.III.1-3 in die Amidino- bzw. Hydroxyamidinogruppe überführt. Abschließend werden die Schutzgruppen abgespalten.
- 10
- 15 B.I.c. A-OH = N-Alkyl-AS (AS sind die für A in der allgemeinen Formel I beschriebenen Aminosäuren, Alkyl = C₁₋₁₂-Alkyl, Phenyl-C₁₋₄-alkylen, HOOC-C₁₋₆-alkylen, α- bzw. β-Naphthyl-C₁₋₄-alkylen)
- 20 25 Ein Syntheseweg (Syntheseweg 1) ist der Aufbau des alkylierten Bausteins A-OH (bzw. A-B-CO-OH) mit anschließender Kupplung des Bausteins H-B-CO-N(R₁)-C(R₂R₃)-(CH₂)_m-D-(NH)_nC(NH)NHR₄ (bzw. H-N(R₁)-C(R₂R₃)-(CH₂)_m-D-(NH)_nC(NH)NHR₄) bzw. H-B-CO-N(R₁)-C(R₂R₃)-(CH₂)_m-D-CN (bzw. H-N(R₁)-C(R₂R₃)-(CH₂)_m-D-CN).
- Ein alternativer Weg (Syntheseweg 2) ist die Synthese des Bausteins H-AS-B-CO-N(R₁)-C(R₂R₃)-(CH₂)_m-D-(NH)_nC(NH)NHR₄ bzw. H-AS-B-CO-N(R₁)-C(R₂R₃)-(CH₂)_m-D-CN mit anschließender N-terminaler Alkylierung. Eine vorhandene Amidino- bzw. Guanidinogruppe muß geeignet geschützt sein.
- 30 Falls E = CN ist, wird die Nitrilfunktion entsprechend A.III.1-3 in die Amidino- bzw. Hydroxyamidinogruppe überführt.
- 35 Syntheseweg 2:
- B.I.c.1. 1 mmol H-AS-B-CO-N(R₁)-C(R₂R₃)-(CH₂)_m-D-(NH)_nC(NH)NHR₄ bzw. H-AS-B-CO-N(R₁)-C(R₂R₃)-(CH₂)_m-D-CN werden in MeOH (10ml) gelöst. Nach Zugabe von TEACl (1mmol), NaBH₃CN (0,7mmol) und RCHO (1,05mmol) wird das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser (2x) und ges. Kochsalzlösung (1x) gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Rohprodukt mittels RP-HPLC gereinigt.
- 40 45 Falls E = CN ist, wird die Nitrilfunktion entsprechend

33

A.III.1-3 in die Amidino- bzw. Hydroxyamidinogruppe überführt.

- B.I.c.2 1mmol H-AS-B-CO-N(R1)-C(R2R3)-(CH₂)_m-D-(NH)_nC(NH)NHR₄
 5 bzw. H-AS-B-CO(R1)-C(R2R3)-(CH₂)_m-D-CN werden in Acetonitril zusammen mit K₂CO₃ (2.5Eq.) vorgelegt. Nach Zugebung des Alkylierungsreagenzes wird das Reaktionsgemisch bis zu vollständigem Umsatz des Eduktes bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen arbeitet man wässrig auf und reinigt das Produkt mittels RP-HPLC.
 10 Falls E = CN ist, wird die Nitrifunktion entsprechend A.III.1-3 in die Amidino- bzw. Hydroxyamidinogruppe überführt.

15 Syntheseweg 1:

Die Darstellung des alkylierten Bausteins A-OH (A = N-Alkyl-AS) erfolgt analog der Literaturvorschrift von G. Iwasaki et al. (G. Iwasaki et al. Chem. Pharm. Bull 1989, 37, 280 und Chem. Lett. 20 1988, 1691). Die folgende Vorschrift lehnt sich an diese Literaturvorschrift an:

- B.I.c.3. 1.5Eq. H-AS-OCH₃ oder H-AS-B-COOCH₃ werden zusammen mit 25 1Eq. Alkylierungsreagenz und 2Eq. Ammoniumcarbonat in Nitromethan/Wasser 4Tage bei 60°C gerührt. Der Ansatz wird wässrig aufgearbeitet und das Produkt mittels Chromatographie gereinigt. Nach Schützen der N-Alkyaminofunktion mittels geeigneter Schutzgruppe wird die Aminosäureesterfunktion verseift und das Produkt analog B.I.a. umgesetzt.
 30

- B.I.c.4. Die Darstellung des N-Alkyl-AS-OCH₃ oder N-Alkyl-AS-B-COOCH₃ Bausteins kann auch mittels reduktiver 35 Aminierung aus H-AS-OCH₃ oder H-AS-B-COOCH₃ und Aldehyd erfolgen.

- B.I.d. A-OH = N-subst. Aminocarbonyl-AS (AS sind die unter A in der allgemeinen Formel beschriebenen Aminosäuren; subst. Aminocarbonyl = C₁₋₆-Alkylaminocarbonyl, Phenyl-C₁₋₄-alkylaminocarbonyl)
 40

- 45 1Eq. H-AS-B-CO-N(R1)-C(R2R3)-(CH₂)_m-D-(NH)_nC(NH)NHR₄ bzw. H-AS-B-CO-N(R1)-C(R2R3)-(CH₂)_m-D-CN wird mit verschiedenen Isocyanaten unter Standardreaktionsbedingungen (Arnold et al. Chem. Rev. 1957, 57, 47) zu den entsprechenden Harnstoffderivaten umgesetzt.
 Falls E = CN ist, wird die Nitrifunktion entsprechend

34

A.III.1-3 in die Amidino- bzw. Hydroxyamidinogruppe überführt.

B.I.e. A = X¹⁵-(CH₂)_f-SO₂ (X¹⁵ und f entsprechen den in der allgemeinen Formel I unter A beschriebenen Variationen)

1.1Eq. des Hydrochlorids HClxH-B-CO-
 N(R1)-C(R2R3)-(CH₂)_m-D-(NH)_nC(NH)NHR₄ bzw. HClxH-
 B-CON(R1)-C(R2R3)-(CH₂)_m-D-CN wird zusammen mit 1.5Eq. Diiso-
 10 propylethylamin, katalytischen Mengen Dimethylaminopyridin und
 1Eq. eines substituierten Sulfonylchlorids in Methylenchlorid um-
 gesetzt. Nach wäßriger Aufarbeitung wird das Rohprodukt mittels
 RP-HPLC gereinigt.

Falls E = CN ist, wird die Nitrifunktion entsprechend A.III.1-3
 15 in die Amidino- bzw. Hydroxyamidinogruppe überführt.

B.II. Verknüpfung des Amins
 H-N(R1)-C(R2R3)-(CH₂)_m-D-(NH)_nC(NH)NHR₄ bzw.
 H-N(R1)-C(R2R3)-(CH₂)_m-D-CN mit dem Baustein A-B-CO-OH
 20 (entsprechend der allgemeinen Formel I und Schema I).

Der Baustein A-B-CO-OH wird zunächst analog den allgemeinen Vorschriften in Kap. B.I. synthetisiert. Anschließend wird das Amin
 H-N(R1)-C(R2R3)-(CH₂)_m-D-(NH)_nC(NH)NHR₄ wie in den folgenden Be-
 25 schreibungen mit dem Baustein A-B-CO-OH gekuppelt:

- B.II.a. R₁ = H, R₂, R₃ = H, C₁₋₄Alkyl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₄alkylen, n = 0
- 30 B.II.a.1 Der (falls nötig geschützte) Baustein A-B-CO-OH wird unter Standard-Peptidkupplungsbedingungen mit dem Amin H-N(R1)-C(R2R3)-(CH₂)_m-D-(NH)_nC(NH)NHR₄ (R₄ = -CO-C₁₋₂₀-Alkyl, -CO-O-C₁₋₂₀-Alkyl) umgesetzt. Nach wäßriger Aufarbeitung wird das Rohprodukt mittels RP-HPLC gereinigt. Substanzen mit R₄ = H können durch Standard-Entschützungsmethoden erhalten werden.
- 40 B.II.a.2. Der (falls nötig geschützte) Baustein A-B-COOH wird unter Standard-Peptidkupplungsbedingungen mit dem Amin H-N(R1)-C(R2R3)-(CH₂)_m-D-CN (R₁, R₂, R₃, D, m entspricht der allgemeinen Formel) umgesetzt. Nach wäßriger Aufarbeitung wird das Rohprodukt mittels RP-HPLC gereinigt. Das erhaltene Nitril wird wie unter Kap. A. III. beschrieben in das Amidin (R₄ = H), N-Hydroxy-Amidin (R₄ = OH), N-Amino-Amidin (R₄ = NH₂) überführt.

35

B.II.b. R1 = H; R2 = H, C₁₋₄-Alkyl, R3 = H, C₁₋₄Alkyl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₄-alkylen, n = 1

- 5 B.II.b.1 Der (falls nötig geschützte) Baustein A-B-CO-OH wird unter Standard-Peptidkupplungsbedingungen mit dem Amin H-N(R1)-C(R2R3)-(CH₂)_m-D-(NH)_nC(NH)NHR4 (R4 = -CO-C₁₋₂₀-Alkyl, -CO-O-C₁₋₂₀-Alkyl) umgesetzt. Nach wäßriger Aufarbeitung wird das Rohprodukt mittels RP-HPLC gereinigt. Substanzen mit R4= H können durch Standard Entschützungsmethoden erhalten werden.
- 10 B.II.b.2. Der (falls nötig geschützte) Baustein A-B-COOH wird unter Standard-Peptidkupplungsbedingungen mit dem Amin H-N(R1)-C(R2R3)-(CH₂)_m-D-NHW (W ist eine zu gleichzeitig vorhandenen Schutzgruppen orthogonale Schutzgruppe) umgesetzt. Nach wäßriger Aufarbeitung wird das Rohprodukt mittels RP-HPLC gereinigt. Das erhaltene geschützte Amin wird mittels Standard Entschützungsmethoden freigesetzt und wie unter Kap. A. IV. beschrieben in das Guanidin (R4 = H) überführt.

B.II.c. R1 = C₁₋₄-Alkyl

Diese Substanzen werden wie unter B.II.b. beschrieben darge stellt. Die Kupplungsreaktion erfolgt mit den Kupplungsreagenzien Pivaloylchlorid, PyBrop (Castro et al. Tetrahedron Lett. 1990, 31, 669; Castro et al. Tetrahedron Lett. 1991, 32, 1967; E. Frerot et al. Tetrahedron 1990, 47, 259) oder BOPCl (M.J.O. Anteunis Int. J. Pept. Prot. Res. 1987, 29, 574).

30 B.II.d. R3 = -CO-X²⁰ bzw. CO-CO-X²⁰ entspricht der allgemeinen Formel)

35 B.II.d.1 R3 = -CO-X²⁰ (X²⁰ = OH, Alkoxy, Aryloxy, Aralkoxy) Der Baustein A-B-CO-N(R1)-CR₂(COOH)-(CH₂)_m-D-(NH)_nC(NH)NHR4 bzw. A-B-CO-N(R1)-C(R2(COOH)-CH₂)_m-D-CN wird nach Standard-Peptidkupplungsmethoden synthetisiert (vgl. Kap. B. II.a.1.). Für Produkte mit X²⁰ = Alkoxy, Aryloxy oder Aralkoxy wird die C-terminale Säure 40 mittels Standard-Veresterungsmethoden (siehe A. VI.) zu den entsprechenden Estern umgesetzt. Falls D noch die Nitrilfunktion trägt, wird diese entsprechend AIIII-3 in die Amidino bzw. Hydroxyamidinogruppe überführt.

36

B.II.d.2. R₃ = -CO-X²⁰ (X²⁰ = Alkyl, Aryl, Aralkyl, CF₃, C₂F₅)

Der Baustein A-B-CO-N(R₁)-CR₂(COOH)-(CH₂)_m-D-(NH)nC(NH)NHR₄ wird wie in B.II.d.1 beschrieben dargestellt. Die COX²⁰-Funktion wird 5 anschließend in einer Dakin-West Reaktion unter Standardreaktionsbedingungen (W. Steglich, G. Höfle Angew. Chem. internat. Ed. 1969, 8, 981; W. Steglich, G. Höfle Chem. Ber. 1969, 102, 883) dargestellt. R₄ muß für diese Umsetzung eine Alkoxycarbonylgruppe sein (vorzugsweise Boc oder Cbz). Alternativ dazu kann auch A-B-10 CO-N(R₁)-CR₂-COOH-(CH₂)_m-D-CN in der Dakin-West Reaktion eingesetzt werden. In diesem Fall wird anschließend die Nitrilfunktion entsprechend A.III.1-3 in die Amidino- bzw. Hydroxyamidinogruppe überführt.

15 Eine allgemeine Versuchsvorschrift für die Dakin-West Reaktion lautet wie folgt:

1Eq. des N-terminal geschützten Tripeptids wird zusammen mit 2.5Eq. Triethylamin, 5Eq. Anhydrid ($\{X^{20}-C(O)-O-(O)C-X^{20}\}$, ent-20 sprechend der allgemeinen Formel I) und 0.1Eq. Dimethylamino-pyridin bei 50-60°C gerührt bis keine CO₂-Entwicklung mehr zu beobachten ist. Hierauf wird das Reaktionsgemisch mit ges. Na₂CO₃-Lsg. bei 60°C für 2h gerührt. Das Gemisch wird zwischen Essigester und ges. NaHCO₃-Lsg. verteilt und die organische Phase 25 anschließend mit ges. NaHCO₃-Lsg. (2x) und 20% NaHSO₄-Lsg. extrahiert, mit Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird mittels RP-HPLC gereinigt.

B.II.d.3. R₃ = -CO-X²⁰ (X²⁰ = natürliche Aminosäure)

30 Der Baustein A-B-CO-N(R₁)-CR₂(COOH)-(CH₂)_m-D-(NH)nC(NH)NHR₄ wird wie in B.II.d.1 beschrieben dargestellt. R₄ muß für die folgende Umsetzung eine Alkoxycarbonylgruppe sein (vorzugsweise Boc oder Cbz). Alternativ dazu kann auch A-B-CO-N(R₁)-CR₂(COOH)-(CH₂)_m-D-35 CN in die nachfolgende Reaktion eingesetzt werden. Diese Bausteine werden anschließend unter Standard-Peptidkupplungsbedingungen mit einer C-terminal geschützten Aminosäure umgesetzt. Die gewünschten Produkte werden abschließend durch die Entfernung der Schutzgruppen freigesetzt (analog A.I. und A.II.), bzw. die Nitrofunktion entsprechend A.III.1-3 in die Amidino- bzw. Hydroxyamidinogruppe überführt.

B.II.d.4. R₃ = -CO-CO-X²⁰

45 Die Vorgehensweise zum Aufbau dieser Substanzen ergibt sich aus der PCT-Anmeldung WO 94/08941. Entsprechend dieser Vorschrift wird zunächst der Baustein W-N(R₁)-CR₂(CO-CO-X²⁰)-D-

37

(NH)_n-C(NH)NHR₄ (W ist eine geeignete Schutzgruppe und muß ortho-gonal zu R₄ sein) wie folgt synthetisiert:

Eine N-terminal geschützte Aminosäure W-NH-CR₂(COOH)-(CH₂)_m-D-
5 (NH)_nC(NH)NHR₄ (R₄ muß eine zu W orthogonale Schutzgruppe sein)
wird zunächst in das Cyanhydrin W-NH-C(U)(R²)-CH(OH)-CN (mit U =
-(CH₂)_m-D-(NH)_nC(NH)NHR₄) überführt.

Anschließend wird die Nitril- in eine Carboxylfunktion überführt,
10 die Carboxylgruppe unter geeigneten Veresterungsbedingungen
(siehe A.V.) verestert, die N-terminale Aminoschutzgruppe W abgespalten und das erhaltene Amin mit dem Baustein A-B-CO-OH gekuppelt.

- 15 a. Für die Bildung von Produkten mit X²⁰ = C₁₋₄-Alkoxy,
Phenyl-C₁₋₄-alkoxy wird die Gruppe X²⁰ durch Umesterung
eingeführt.
- b. Für die Bildung von Produkten mit X²⁰ = Aminosäure
20 folgt die C-terminale Esterhydrolyse mit anschließender
Aminosäurekupplung.
- c. Für die Bildung von Produkten mit X²⁰ = H, C₁₋₄-Alkyl,
25 Phenyl, Phenyl-C₁₋₄-alkylen, -CF₃, -C₂F₅ wird die C-terminale
Estergruppe zunächst hydrolysiert, dann in das
Weinreb-Amid überführt und anschließend mit den X²⁰
entsprechenden Nukleophilen umgesetzt.

Die so gewonnene Baustein A-B-CO-NR₁-C(U)(R²)-CH(OH)-C(O)-X²⁰ wird
30 mittels Swern-Oxidationsbedingungen zum Ketoamid oxidiert. Anschließend werden noch vorhandene Schutzgruppen unter Standardbedingungen abgespalten.

- C. Darstellung von Edukten
35 C.1. Darstellung von Boc-(D)PheOSu

1 Eq. Boc-(D)Phe-OH wurde mit 1.05 Eq. Hydroxysuccinimid und 1.05
Eq. Dicyclohexylcarbodiimid über Nacht bei RT in Acetonitril
40 (2.5ml/mmol) gerührt. Anschließend wurde die Suspension filtriert
und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Es verblieb das
Produkt mit nahezu quantitativer Ausbeute.

38

C.2. Darstellung von Boc-(D,L)Dpa-OH

Boc-(D,L)Dpa-OH wurde entsprechend der Vorschrift von Kakkar et al. (L. Cheng, C. A. Goodwin, M. F. Schully, V. V. Kakkar J. Med. 5 Chem. 1992, 35, 3364) dargestellt.

C.3. Darstellung von Boc-(D,L)Dch-OH

Boc-(D,L)Dpa-OH (1mmol) wurde in 12ml MeOH zusammen mit katalytischen Mengen von 5% Rh/Al₂O₃ bei 5bar hydriert. Nach Filtration und Entfernen des Solvens im Vakuum erhielt man das Produkt in quantitativer Ausbeute.

C.4. Darstellung von Boc-1-(D,L)Tic-OH

15

Boc-1(D,L)Tic-OH wurde nach einer Vorschrift von R. T. Shuman et al. dargestellt (R. T. Shuman et al. J. Med. Chem. 1993, 36, 314).

20 C.5. Darstellung von Cbz-(D)PhePro-OSu

i. 30g Cbz-(D)PheOH, 11.54g Hydroxysuccinimid, 20.68g Dicyclohexylcarbodiimid und 300ml Dimethoxyethan wurden bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend wurde die Suspension filtriert, das Filtrat einrotiert und der Rückstand in 200ml Acetonitril gelöst. Der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff wurde abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Es verblieben 40g des Succinimidesters (weißer Feststoff).

30

ii. 40g Cbz-(D)PheOSu, 17.31g Prolin, 12.63g NaHCO₃, 225ml Wasser und 225ml Dimethoxyethan wurden bei Raumtemperatur über Nacht gerührt (Gasentwicklung). Anschließend wurde Dimethoxyethan im Vakuum entfernt und die verbliebene wässrige Lösung mit 1N HCl auf pH 2 eingestellt. Das abgeschiedene Öl wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinten Methylenchlorid-Extrakte wurden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und nach Trocknung mit Na₂SO₄ einrotiert. Es verblieben 39.7g Cbz-(D)PheProOH (weißer Feststoff).

40

iii. 39.7g Cbz-(D)PheProOH, 11.53g Hydroxysuccinimid, 20.66g Dicyclohexylcarbodiimid und 400ml Dimethoxyethan wurden bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Am nächsten Tag wurde Dicyclohexylharnstoff abfiltriert, das Filtrat eingeengt und der Rückstand in 300ml Acetonitril aufgenommen. Nochmals ausgefallener Dicyclohexylharnstoff wurde

45

39

abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Es verblieben 48.92g des Hydroxysuccinimid-Esters.

C.6 Darstellung von Boc-geschützten Phenylalaninderivaten

5

Sofern die Aminosäuren H-A-OH bzw. Boc-A-OH nicht käuflich waren wurden sie in Analogie zu bekannten Literaturvorschriften hergestellt (Übersicht: Houben-Weyl, Band E 16d/Teil 1 S 406 ff)

10 Häufig eingesetzte Edukte für die Alaninderivate waren Benzophenoniminoessigsäureethylester, Acetamidomalonsäurediethylester und Isonitrilessigsäureethylester.

Beispielhaft sei erwähnt

15

1 Eq. Diphenylglycinimin, 3 Eq. K₂CO₃ und das entsprechende Benzylbromid (wahlweise auch -chlorid bzw. iodid) wurden in Acetonitril über Nacht zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat eingeengt. Dann 20 wurde der Rückstand in 1N HCl bis zur vollständigen Spaltung des Imins gerührt. Anschließend wurde die wäßrige Phase mit Essigester extrahiert, mit Na₂CO₃ basisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Der Rückstand, das entsprechende Phenylalaninderivat, wurde unter Standardbedingungen mit einer Schutzgruppe N-terminal geschützt (vorzugsweise Boc oder Cbz).

C.7 Darstellung von Boc-geschützten Glycinderivaten

30

Die Darstellung verschiedener Glycinderivate erfolgte z.B. ausgehend von Isonitrilessigsäureethylester und einem entsprechenden Keton (siehe H.-J. Prätorius, J. Flossdorf, M.-R. Kula Chem. Ber. 195, 108, 3079).

35

Boc-Suberylglycin wurde analog der Literatur (O.P. Goel et al. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 953) synthetisiert.

40

Boc-(3-Ph)-Pro-OH wurde analog einer Vorschrift von J.Y.L. Chung et al. (J.Y.L. Chung et al. J.Org.Chem. 1990, 55, 270) synthetisiert.

45

Tetralinylglycin wurde ausgehend von 1,2-Dihydronaphthalin dargestellt, 1,2-Dihydronaphthalin wurde zunächst mit HBr in 1-Tetralylbromid überführt (analog J.Med.Chem. 1994, 37, 1586). Anschließend wurde das Bromid mit Acetamidomalonsäurediethylester umgesetzt, hydrolytisch gespalten und die erhaltene α-Aminosäure

40

unter Standardbedingungen in die Boc-geschützte Form überführt.

- C.8
5 Darstellung von Boc-(D)-(α-Methyl)-Cha-OH
- Boc-(D)-(α-Methyl)-Cha-OH wurde durch Hydrierung von (D)-(α-Methyl)-Phe-OH und anschließende Einführung der Boc-Schutzgruppe hergestellt. Weitere Möglichkeiten zur Synthese α-substituierter Aminosäuren sind die Bucherer Synthese ausgehend von Ketonen sowie die α-Alkylierung von α-Aminosäuren.
- C.9
15 Darstellung von Hydroxyessigsäurederivaten
- Hydroxyessigsäurederivate wurden entweder analog S.Bajusz (WO93/18060) oder ausgehend von entsprechenden Essigsäuremethylesterderivaten durch α-Hydroxylierung mittels Davis-Reagenz (F.A.Davis, L.C. Vishwakarma, J.M.Billmers J.Org.Chem. 1984, 49, 3241) dargestellt.
- C.10.
20 p-(2-Aminoethyl)-benzonitril:
Die Herstellung erfolgte nach EP 445796
- C.11.
25 p-Cyanobenzylamin:
- C.11.a.
30 200 g 4-Cyanobenzylbromid (1.02 Mol), 700 ml Toluol, 200 g Natriumazid (3.07 Mol), 32.9 g TBAB und 700 ml Wasser wurden bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend wurden die beiden Phasen getrennt und die Toluolphase nochmal mit Wasser nachgewaschen. Das Lösungsmittelvolumen wurde auf 1/5 im Vakuum reduziert.
- C.11.b.
35 267.6 g Triphenylphosphin (1.02 Mol) wurden bei 10 °C in 500 ml Tetrahydrofuran vorgelegt. Zu dieser Lösung wurde das in 165 ml Tetrahydrofuran gelöste Azid langsam zugetropft (Stickstoffentwicklung). Nach Ende der Zugabe wurden 27.6 ml Wasser (1.53 Mol) langsam zugegeben und das Reaktionsgemisch für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde dann einrotiert und der Rückstand in kalter 3N HCl (1L) aufgenommen. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und das Filtrat bis zur vollständigen Entfernung des Triphenylphosphinoxids mit Toluol gewaschen. Anschließend wurde die saure wässrige Phase mit Na₂CO₃ (fest) auf pH = 9 eingestellt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und das Filtrat mit Diethylether extrahiert. Der Feststoff wurde in Diethylether gelöst und zusammen mit den etherischen

41

Extrakten getrocknet. Das Ethervolumen wurde dann reduziert und das Hydrochlorid durch HCl-Gaseinleitung gefällt. Das Salz wurde abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und an der Luft getrocknet (Salz sublimiert im Hochvakuum). Ausbeute: 137,6 g

- 5 C.11.c. Die Herstellung des p-Cyanobenzylamins aus p-Cyanobenzylbromid wurde auch über das Phthalimid mit anschließender Spaltung durch Hydrazinhydrat in guten Ausbeuten hergestellt.
- 10

Ebenfalls geeignet ist die Synthese über das Urotropiumsalz (W. Walter u.a., Ann. 1962, 660, 60).

- 15 C.12. m-Cyanobenzylamin:

Die Herstellung erfolgte nach Literaturangabe (Pharmazie 1978, 33, 15)

- 20 C.13. (D,L)-1-(4-Cyanophenyl)-ethylamin:

C.13.a. N-(p-Cyanobenzyl)-benzophenonimin

Zu einer Lösung von 150 g (0,8 Mol) 97 %igem Benzophenonimin und 144,8 g (0,74 Mol) p-Cyano-benzylbromid in 450 ml Acetonitril gab man 270 g (2,0 Mol) wasserfreies K_2CO_3 und ließ bei Raumtemperatur 6 h röhren. Nach Absaugen der anorganischen Salze wurde das Lösungsmittel weitgehend abdestilliert, der Rückstand mit 300 ml Wasser versetzt und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde 2 x mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockene eingeengt. Nach digerieren mit Ether erhielt man 180 g weiße Kristalle, Fp 101-102°C.

35 C.13.b 1-(4-Cyanophenyl)ethylamin

Zu einer Lösung von Lithiumdiisopropylamid, hergestellt aus 8,15 g (0,08 Mol) Diisopropylamin und 48,3 ml (0,08 Mol) 15%ige Lösung von Butyllithium in Hexan - in 100 ml abs. Tetrahydrofuran, tropfte man bei -70°C 20,7 g (0,07 Mol) N-(p-Cyanobenzyl)-benzophenonimin und ließ 15 Minuten nachröhren. Danach tropfte man 9,94 g (0,07 Mol) Methyljodid zu und ließ die Temperatur des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur ansteigen. Nach Zugabe von 100 ml Wasser wurde mehrmals mit Ether extrahiert, die Etherphase mit 5 %iger Zitronensäurelösung, 5 %iger $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der Ether abdestilliert. Der

42

Rückstand wurde in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst, 100 ml 1N HCl zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Aus dem Reaktionsgemisch wurde im Vakuum das Tetrahydrofuran abdestilliert, die verbleibende Säurephase zur Entfernung des Benzophenons mehrmals mit Ether extrahiert, anschließend die Säurephase mit wässriger K₂CO₃-Lösung unter Eiskühlung alkalisch gestellt und die ölige Base mit Methylenechlorid extrahiert. Der Extrakt wurde über K₂CO₃ getrocknet. Nach Abziehen des Methylenchlorids verblieben 9,7 g (95 %) eines gelblichen Öls, das ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion einging.

- C.14. 4-Aminomethyl-3-methoxy-benzonitril:
- 15 C.14.a. 3-Nitro-4-methyl-benzonitril
Zu 1 l rauchender Salpetersäure wurden bei -10°C innerhalb 90 min 399g (2,56 Mol) p-Tolunitril gegeben. 1h nach Zugabe wurde das Gemisch auf 2,5L Eis/H₂O gegossen, wobei ein Feststoff ausfiel, der über eine Filternutsche abgetrennt und mit Wasser pH-neutral gewaschen wurde. Die Ausbeute des Produktes betrug 363g (88%).
¹H-NMR (CDCl₃; δ in ppm): 8,3 (d, 1H); 7,8 (dd, 1H); 7,5 (dd, 1H); 2,7 (s, 3H)
- 20 C.14.b. 3-Amino-4-methyl-benzonitril:
120 g 3-Nitro-4-methyl-benzonitril wurden in 1,2L EtOH suspendiert und in Gegenwart von 7g Pd/C (10%) mit 50 L Wasserstoff bei RT hydriert. Nach Abtrennung des Katalysators über Celite wurde das Lösungsmittel abgezogen und man erhielt 95g sauberes Produkt (97%). ¹H-NMR (DMSO-d₆; δ in ppm): 7,1 (dd, 1H); 6,90 (d, 1H); 6,85 (dd, 1H); 5,35 (s, 2H, NH₂); 2,15 (s, 3H)
- 25 35 C.14.c. 3-Hydroxy-4-methyl-benzonitril:
Zu 85 g (0,72 Mol) 3-Amino-4-methyl-benzonitril in 1,8 l 6N HCl wurde bei 0-5°C innerhalb 30 min eine Lösung aus 49,2 g (0,72 Mol) NaNO₂ in 217 ml Wasser getropft. Man rührte anschließend weitere 30 min bei 0-5°C und dann noch 1 h bei Siedetemperatur. Nach Erkalten der Lösung konnte das Produkt mit Essigester und daraus in Form des Phenolats, mit eiskalter 5N NaOH extrahiert werden. Die Wasserphase wurde dann mit 6N HCl auf pH 3 angesäuert und das Produkt mit Essigester extrahiert. Man erhielt 41 g (43%) des Phenols.

43

¹H-NMR (DMSO-d₆; δ in ppm): 10,3 (s, OH); 7,25 (dd, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,1 (dd, 1H); 2,20 (s, 3H)

- C.14.d 3-Methoxy-4-methyl-benzonitril:
 5 15 g (0,11 Mol) 3-Hydroxy-4-methyl-benzonitril, gelöst
 in 30 ml DMF, wurden zu einer Suspension aus 0,11 Mol
 NaH und 30 ml DMF getropft und solange gerührt, bis
 keine H₂-Entwicklung mehr zu beobachten war. Dann
 10 tropfte man 10,6 ml (0,17 Mol) Methyljodid zu und
 rührte 1h bei RT. Die Lösung wurde auf Eiswasser gegossen
 und das Produkt mit Ether/Essigester 7:1 extra-
 hiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels begann das
 Produkt langsam zu kristallisieren. Man erhielt 14,8 g
 15 (89 %) des Produktes. ¹H-NMR (CDCl₃; δ in ppm): 7,2 (m,
 2H); 7,02 (s, 1H); 3,85 (s, 3H); 2,25 (s, 3H)
- C.14.e. 4-Brommethyl-3-methoxy-benzonitril:
 20 14,7 g (0,1 Mol) 3-Methoxy-4-methyl-benzonitril wurde
 in 210 ml 1,2-Dichlorethan gelöst, portionsweise innerhalb
 1h mit 19,1 g (0,11 Mol) NBS in Gegenwart katalytischer
 Mengen AIBN bei 82°C bromiert und nach beendeter Zugabe weitere 30 min bei 82°C gerührt. Nach Zugabe von n-Heptan wurde ausgefallenes Succinimid abgetrennt und das Lösungsmittel abgezogen. Das Produkt enthielt neben kleiner Mengen Edukt noch Spuren des entsprechenden Benzalbromids. ¹H-NMR (DMSO-d₆; δ in ppm): 7,60 (dd, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,40 (dd, 1H); 4,68 (s, 2H); 3,96 (s, 3H)
- 30 C.14.f. 4-Phthalimidomethyl-3-methoxy-benzonitril:
 25 24,4 g (108 Mol) 4-Brommethyl-3-methoxy-benzonitril, gelöst in 125 ml DMF und 20,0 g Kaliumphthalimid wurden 24 h bei RT und dann noch 1 h bei 50°C gerührt. Das Gemisch wurde auf Wasser gegossen, wobei das Produkt als Feststoff ausfiel. Man erhielt 21,5 g (68%) des Produktes. ¹H-NMR (DMSO-d₆; δ in ppm): 7,9 (m, 4H); 7,5 (d, 1H); 7,35-7,25 (m, 2H); 7,78 (s, 2H); 3,92 (s, 3H)
- 40 C.14.g. 4-Aminomethyl-3-methoxy-benzonitril:
 35 21,2 g (73 mMol) 4-Phthalimidomethyl-3-methoxy-benzonitril, gelöst in 290ml THF, wurden 10,6 ml Hydrazinhydrat gegeben und 20 h bei RT gerührt. Dann tropfte man 180 ml 2N HCl zu und zog das Lösungsmittel nach 1,5 h vollständig ab. Der Rückstand wurde in MTBE aufgenommen, mit 1N HCl extrahiert, mit 2N NaOH auf pH 9-10 eingestellt und mit DCM extrahiert. Man erhielt

44

8,0 g (68 %) es Produktes. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆; δ in ppm): 7,55 (dd, 1H); 7,40 (dd, 1H); 7,37 (d, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,70 (s, 2H); 2,5-1,6 (NH₂).

5 C.15 4-Aminomethyl-3-isopropoxy-benzonitril:

C.15.a. 3-i-Propoxy-4-methyl-benzonitril:

10 7,0 g 3-Hydroxy-4-methyl-benzonitril (52,6 mmol) wurden mit 57,8 mol NaH in 100 ml DMF deprotoniert und mit 7,4 ml 2-Brompropan bei 0°C versetzt. Nach 45 min wurde die Temperatur auf 50°C erhöht und weitere 5 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Wasser gegossen und das Produkt mit Ether extrahiert. Das Produkt wurde säulen-chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/10 % Heptan). Man erhielt 6,3 g (68 %); Schmp: 60-61°C

C.15.b. 4-Brommethyl-3-i-propoxy-benzonitril:

20 6,1 g 3-i-Propoxy-4-methyl-benzonitril (33,4 mmol) wurden analog Beispiel (C.14.e.) mit NBS und AIBN bromiert. Das Produkt entstand in nahezu quantitativer Ausbeute.
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆-, δ in ppm): 7,65-7,30 (3H, Aromaten-H); 4,85 (1H, CH), 4,63 (2H, CH₂), 1,40-1,25 (6H, 2xCH₃)

C.15.c. 4-Aminomethyl-3-i-propoxy-benzonitril (Hydrochlorid):

30 8,8 g des Bromids (i) (33,4 mmol) wurden in 100 ml MeOH gelöst und bei 40°C zu 150 ml mit Ammoniak gesättigtem MeOH langsam hinzugefügt. Das Lösungsmittel wurde abgezogen, das Produkt in Dichlormethan aufgenommen, mit 1N Natronlauge gewaschen und mit etherischer HCl als Hydrochlorid ausgefällt. Man erhielt 2,6 g.
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d⁶-, δ in ppm): 8,6 (3H, NH₃⁺), 7,65-7,40 (3H, Aromaten-H), 4,80 (1H, CH); 4,00 (2H, CH₂), 1,4-1,3 (6H, 2xCH₃)

C.16 4-Aminomethyl-3-chlor-benzonitril:

40 C.16.a. 4-Brommethyl-3-chlor-benzonitril:

3-Chlor-4-methyl-benzonitril wurde analog Beispiel (C.14.e.) mit NBS und AIBN bromiert.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, δ in ppm): 8,10 und 7,85 (3H, Aromaten-H), 4,80 (2H, CH₂)

45

- C.16.b. 4-Aminomethyl-3-chlor-benzonitril:
 10,0 g des Bromids wurden analog Beispiel (C.14.f) mit
 Kaliumphthalimid umgesetzt. Man erhielt 9,6 g Phthalimi-
 midomethyl-3-chlor-benzonitril, welches mit Hydrazin-
 hydrat analog Beispiel (C.14.g.) gespalten wurde. Das
 freie Amin (4,0 g) erhielt man durch Extraktion mit
 Dichlormethan aus der mit Natronlauge auf pH 9-19 ein-
 gestellten Wasserphase.
- 10 ¹-H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 7,95-7,78 (3H, Aromaten-
 H); 3,85 (2H, CH₂), 2,1 (breites Signal, 2H, NH₂)

D. Beispiele:

Beispiel 1:

15 Boc-(D)-Phe-Pro-NH-(4-Am)-2-phenethyl:

Zu einer Lösung von 10 mMol Boc-(D)-Phe-Pro-OH und 11 mMol N-Me-thylmorpholin in 10 ml DMF gab man bei -15°C innerhalb 2 Minuten 10 mMol Chlorameisensäure-isobutylester, rührte 10 Minuten nach 20 und gab anschließend eine Lösung von 10 mMol p-Cyanobenzylamin und 11 mMol N-Methylmorpholin in 3 ml DMF zu. Nach 3-stündigem Nachrühren bei -15°C war laut DC-Kontrolle (DCM/MeOH, 9/1) keine Ausgangsverbindung mehr nachweisbar.

25 Zur Isolierung wurde das Reaktionsgemisch in 200 ml Wasser einge-gossen, wobei sich ein Öl abschied, das nach kurzer Zeit er-starnte und nach Zerkleinern abgesaugt wurde. Der noch feuchte Rückstand wurde in einem Gemisch aus 250 ml Essigester und 50 ml Ether gelöst und nacheinander mit einer 5 %igen wäßrigen Zitro-nensäure-, Bicarbonat- und gesättigten Kochsalzlösung gewaschen.
 30 Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel im Vakuum ab-destilliert, der Rückstand mit n-Hexan versetzt und anschließend abgesaugt. Eine Umkristallisation aus 50 ml Essigester ergab 7,4 mMol DC-reines Produkt, welches analog A.III.1. nach der H₂S-35 Methode zum Amidin-Hydrojodid umgesetzt wurde.

Man erhielt gelbliche Kristalle; Fp: 158-165°C
 FAB-MS: 508 (M+H⁺).

40 Beispiel 2:

H-(D)-Phe-Pro-NH-(4-Am)-2-phenethyl:

Die Abspaltung der Boc-Gruppe von Beispiel 1 wurde analog A.I.c. durchgeführt. Als Lösungsmittelgemisch wurde hier Dichlormethan/45 Essigester 1:1 eingesetzt. Man erhielt das Dihydrochlorid in Form weißer Kristalle; Fp: 203-206°C (Zersetzung); FAB-MS: 408 (M+H⁺)

Beispiel 3:

Boc-(L)-Phe-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde ausgehend von Boc-(L)-PheOH und H-Pro-p-
 5 cyano-benzylamid x HCl analog B.I. und anschließender Umsetzung
 des Nitrils zum Amidin analog A.III.1. hergestellt. Das dabei er-
 haltene Amidin-Hydrojodid wurde über einen Acetationentauscher
 (IRA 420) zum Amidin-Hydroacetat umgewandelt.

¹-H-NMR (d_6 -DMSO, δ in ppm):

10 8,4 (m, 1H, NH); 7,75 (d, 2H, Ar-H); 7,45 (d, 2H, Ar-H); 7,2 (m, 5H, Ar-H);
 7,18/7,02 (2d, 1H, NH); 4,48-4,18 (m, 4H, $CH_2/2-\alpha$ -H); 3,6 (m, 2H, Pro);
 3,0-2,7 (m, 2H, CH_2 -Ph); 2,18-1,8 (m, 4H, Pro); 1,3-1,2 (2s, 9H, Boc)
 MS: 494 (M+H $^+$); 394 (-Boc); mp: 142°C

15 Beispiel 4:

H-(L)-Phe-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde durch Boc-Abspaltung analog A.I.c. aus Bei-
 spielp 3 hergestellt. Das enthaltene Dihydrochlorid wurde säulen-
 20 chromatographisch über Kieselgel durch Zusatz von Essigsäure zum
 Dihydroacetat umgesetzt; Fp: 69°C; FAB-MS: 394 (M+H $^+$)

Beispiel 5:

Boc-(D)-Phe-Pro-NH-pAmb:

25

Zu einer Lösung von 5,1 g (14,2 mMol) Boc-D-Phe-Pro-OH und 1,53 g
 (15,2 mMol) N-Methylmorpholin in 15 ml DMF gab man bei -15°C in-
 nerhalb 2 Min. 2,0 g (14,6 mMol) Chlorameisensäure-isobutylester,
 rührte 10 Min. nach und gab anschließend eine Lösung von 1,9 g
 30 (14,2 mMol) p-Cyanobenzylamin und 1,53 g N-Methylmorpholin in
 3 ml DMF zu. Nach 3-stündigem Nachrühren bei -15°C war laut DC-
 Kontrolle ($CH_2Cl_2/MeOH$, 9/1) keine Ausgangsverbindung mehr nach-
 weisbar.

35 Zur Isolierung wurde das Reaktionsgemisch in 200 ml Wasser einge-
 gossen, wobei sich ein Öl abschied, das nach kurzer Zeit er-
 starnte und nach Zerkleinern abgesaugt wurde. Der noch feuchte
 Rückstand wurde in einem Gemisch aus 250 ml Essigester und 50 ml
 Ether gelöst und nacheinander mit einer 5 %igen wäßrigen Zitro-
 40 nensäure, Bicarbonat- und gesättigten Kochsalzlösung gewaschen.
 Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel im Vakuum ab-
 destilliert, der Rückstand mit n-Hexan versetzt und anschließend
 abgesaugt. Eine Umkristallisation aus 50 ml Essigester ergab
 5,6 g DC-reines Boc-(D)-Phe-Pro-p-cyano-benzylamid; Fp: 156-157°C

45

Thioamidbildung: 4,1 g der vorstehenden Verbindung und 4 ml Triethylamin wurden in 40 ml Pyridin gelöst, bei 0°C mit H₂S gesättigt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Gemäß DC-Kontrolle (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1) war die Umsetzung zum Thioamid vollständig. Zur Isolierung wurde das Pyridin im Vakuum weitgehend abdestilliert, der Rückstand in 250 ml Essigester aufgenommen und mit Kochsalz-, 5 %iger Zitronensäure- und NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man 4,1 g reines kristallines Thioamid.

Amidinbildung: Das Thioamid wurde in 150 ml Aceton gelöst und bei Raumtemperatur nach Zusatz von 7 ml Methyljodid über Nacht stehen gelassen. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der amorphe Rückstand mit trockenem Ether ausgerührt und anschließend getrocknet. Das S-Methyl-thiomidsäuremethylester-hydrojodid wurde in 50 ml Ethanol gelöst, mit 15 ml 10 %iger Ammoniumacetatlösung versetzt und 3 Stunden auf 60°C erwärmt. Zur Isolierung wurde das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in 100 ml CH₂Cl₂ gelöst, die unlöslichen Bestandteile abfiltriert und anschließend das CH₂Cl₂ abdestilliert. Durch Digerieren mit einem Essigester-Diethylether-Gemisch wurden die darin löslichen Verunreinigungen abgetrennt. Das verbliebene Jodid-Acetat-Mischsalz wurde in Aceton/Wasser (3/2) gelöst und mittels eines IRA-Acetat-Ionenaustauschers in das reine Acetat überführt. Die Lösung wurde zur Trockene eingeengt und der Rückstand gefriergetrocknet. Es wurden 3.8 g DC-reines (CH₂Cl₂/MeOH/50 %iger Eisessig, 20/5/1) Boc-D-Phe-Pro-NH-pAmb in Form des Acetats, Fp. 195-200°C (Zersetzung), isoliert.

30 Beispiel 6:

Ac-(D)-Phe-Pro-NH-pAmb:

10.4 g (0,05 Mol) Ac-D-Phe-OH, 6.3 g (0,055 Mol) N-Hydroxysuccinimid und 11,4 g (0,055 Mol) Dicyclohexylcarbodiimid wurden in 35 150 ml Acetonitril gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand im Vakuum getrocknet und ohne weitere Reinigung für die Folgereaktion eingesetzt.

40 13,3 g (0.05 Mol) (4-Cyanobenzyl)prolylamid-hydrochlorid (s. Beispiel 10) wurden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und nacheinander bei 0°C mit 15 ml Triethylamin und einer Lösung des vorstehenden Ac-D-Phe-O-Succinimids in 70 ml Methylenchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und 45 nacheinander mit Wasser, 5 %iger Zitronensäure-, 5 %iger NaHCO₃- und Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand über eine Kie-

48

selgelsäure (Eluent: CH₂Cl₂/MeOH, 50/2) gereinigt und anschließend analog Beispiel 5 in das Amidin überführt.

Acetat: Fp 220 - 224°C (Zersetzung), FAB-MS: 436 (M+H⁺)

5 Beispiel 7:

H-(D)-Phe-Pro-NH-pAmb:

4.9 g (10 mMol) der nach Beispiel 5 erhaltenen Verbindung wurden in einem Lösungsmittelgemisch aus 100 ml Chloroform und 100 ml 10 Essigester gelöst und bei -15°C unter Feuchtigkeitsausschluß mit HCl-Gas gesättigt. Nach einer Stunde war laut DC (CH₂Cl₂/MeOH/50%iger Eisessig, 20/5/1) keine Boc-Verbindung mehr nachweisbar.

15 Durch Einleiten von Stickstoff wurde bei -15 °C das überschüssige HCl-Gas weitgehend entfernt, wobei sich das Dihydrochlorid als feines Kristallisat ausschied. Nach Zugabe von 50 ml Ether zur Vervollständigung der Abscheidung wurde der Niederschlag abgesaugt und mit einem Essigester-Ether-Gemisch (1/1) nachgewaschen.
20 Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, mit Aktivkohle behandelt und lyophilisiert. Man erhielt 3.7 g (95 % d. Th.) des Dihydrochlorids als weiße Kristalle, Fp 215 °C (Zersetzung); FAB-MS 394 (M+H⁺).

25 Beispiel 8:

H-(D)-Phe-Pro-N(Me)-pAmb:

Die Verbindung wurde analog Beispiel 5 durch Umsetzung von Boc-(D)-Phe-Pro-OH und N-Methyl-4-cyanobenzylamin hergestellt.
30 Anschließend wurde die Boc-Gruppe analog A.I.c. abgespalten. Man erhielt das Dihydrochlorid in Form eines amorphen Feststoffs; FAB-MS: 408 (M+H⁺)

Beispiel 9:

35 Me-(D)-Phe-Pro-NH-pAmb:

4,0 g der nachstehenden Verbindung (Beispiel 10) wurden in 25 ml EtOH gelöst, mit 1,55 g 32%iger HCl versetzt und nach Zugabe von 0,6 g 10%igem Pd/C hydriert. Nach 1 h war der Umsatz quantitativ 40 (laut DC: Methylenechlorid/MeOH/50%ig HOAc; 35/15/5). Nach Absaugen des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit 100 ml Essigester in ein weißes Pulver überführt und nach Lösen in Wasser lyophilisiert. Man isolierte 3,1 g Dihydrochlorid, das sich nach sintern bei 100°C oberhalb von 215°C 45 zersetze.

Beispiel 10:

Z-Me-(D)-Phe-Pro-NH-pAmb:

(4-Cyanobenzyl)-proylamid-hydrochlorid:

5

276 g BocPro-OSuccinimid (0.88 Mol) wurden in 2 l Methylenechlorid bei 0 °C vorgelegt. Zu dieser Lösung wurden in Folge 163.9 g 4-Cyanobenzylaminhydrochlorid (0.97 Mol) und 230 ml Diisopropylethylamin (1.34 Mol) gegeben. Die Suspension wurde im auftauenden Eisbad 48 h gerührt und anschließend filtriert. Das Filtrat wurde mit 20 %iger NaSO₄-Lsg. (4 x), ges. Na₂HCO₃-Lsg. (3 x) und ges. Kochsalzlösung (2 x) extrahiert, getrocknet und einrotiert. Es verblieben 299 g Produkt, das nach Umkristallisation aus Methyl-tert.-butylether bei 124-125°C schmolz.

10

299 g der Boc-geschützten Verbindung wurden in 1 l Diethylether gelöst. Nach Zugabe etherischer HCl-Lösung (HCl im Überschuss) wurde über Nacht gerührt. Das ausgefallene Salz wurde abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

15 20 Das Rohprodukt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 200 g; Fp: 209-213°C (Zersetzung)

Z-Me-(D)-Phe-Pro-p-cyano-benzylamid:

25 3.1g (0.01Mol) Z-Me-(D)-Phe-OH und 1.49g (0.011Mol) Hydroxybenzotrialzol wurden in 50ml DMF gelöst und bei 0°C mit 2.1g (0.01Mol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Nach 30min. gab man 2.7g (0.01Mol) (4-Cyanobenzyl)-proylamid - hydrochlorid und 2.2ml N-Methylmorpholin zu. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 30 Raumtemperatur gerührt, der ausgefallene Harnstoff abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in 100ml Essigester gelöst und nacheinander mit Wasser, 5%iger Zitronensäure, 5%iger NaHCO₃- und Kochsalzlösung-Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels 35 verblieben 4.7g (90% d. Th.) zähes Öl, das in der Folgereaktion eingesetzt wurde.

Amidierung mittels Pinner-Reaktion

40 In eine Lösung von 8.9g abs. EtOH in 25ml Methylenchlorid wurden bei 0°C 12.3g Acetylchlorid eingetropft und 40min. nachgerührt. Anschließend tropfte man bei 0 °C eine Lösung von 4.7g der obigen Substanz in 30ml abs. Methylenchlorid zu. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Tage bei 0°C stehengelassen. Nach Einengen der Lösung im 45 Vakuum wurde der Rückstand mit 100ml Methylenchlorid verdünnt und diese Lösung mit eiskalter 15%iger K₂CO₃-Lsg. geschüttelt. Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels ergab die rohe Imino-

50

therbase, die in 30ml MeOH gelöst und mit 0.8g Ammoniumacetat versetzt wurde. Die Lösung blieb 2 Tage bei Raumtemperatur stehen.

- 5 Nach Abfiltrieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand über eine Kieselgelsäule (Methylenchlorid/MeOH/50%ig HOAc; 40/10/2.5) gereinigt. Die eingedampften Eluate wurden in Toluol aufgenommen und erneut einrotiert. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, mit Aktivkohle behandelt und anschließend lyophilisiert. Es verblieben 4.1 g (76 % d. Th.) weiße Kristalle, die bei 83°C sinterten und bei 178-184°C schmolzen.
10

Beispiel 11

15 HOOC-CH₂-(D)-Phe-Pro-NH-pAmb:

2.4 g t-BuOOC-CH₂-(Boc)-(D)-Phe-Pro-NH-pAmb Hydroacetat (aus Beispiel 13) wurden in 80 ml absolutem DCM und 15 ml etherischer HCl über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im 20 Vakuum abgezogen, der Rückstand aus DCM/Aceton 2:1 ausgerührt und abfiltriert. Man erhielt 1,6 g des Produkts als Hydrochlorid bzw. Dihydrochlorid bzw. als Mischung beider Salzformen in Form eines weißen Feststoffs. Fp: 210-220°C.

25 Beispiel 12:

MeOOC-CH₂-(D)-Phe-Pro-NH-pAmb:

0,5 g der Verbindung aus Beispiel 11 wurden zusammen mit 2 ml etherischer HCl, 3 ml DCM und 3 ml Methanol 30 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde eingeengt und der Rückstand mehrfach aus Ether ausgerührt. Man erhielt 0,5 g Produkt als Hydrochlorid, bzw. Dihydrochlorid bzw. Mischung beider Salzformen. Fp: 104-120°C
30

35 Beispiel 13:

t-BuOOC-CH₂-(Boc)-(D)-Phe-Pro-NH-pAmb:

a) H-(D)-Phe-Pro-p-cyano-benzylamid:

40 5,6 g Boc-(D)-Phe-Pro-p-cyano-benzylamid (aus Beispiel 5) wurden analog A.I.c. gespalten. Man erhielt 4,6 g (95 %) des Produkts als Hydrochlorid in Form weißer Kristalle.

51

b) t-BuOOC-CH₂- (Boc) - (D) - Phe-Pro-p-cyano-benzylamid:

6,19 g H-(D)-Phe-Pro-p-cyano-benzylamid (15 mMol) wurden zusammen mit 0,98 g Bromessigsäure-tert.-butylester (5 mMol)

5 und 0,63 g Ammoniumcarbonat im Gemisch aus 35 ml Wasser und 8 ml Nitromethan 2 h bei 50°C erhitzt. Dann wurde mit Essigester extrahiert, die organische Phase mehrfach mit 0,1 N Salzsäure gewaschen, die Wasserphasen mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet.

10 Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde das Produkt als Hydrochlorid mit etherischer HCl ausgefällt. Man erhielt 2,6 g (98 %) des Hydrochlorids. Das überschüssige H-(D)-Phe-Pro-p-cyano-benzylamid wurde durch Extraktion der Wasserphasen bei pH 10 mit DCM zurückgewonnen.

15

c) t-BuOOC-CH₂- (Boc) - (D) - Phe-Pro-p-cyano-benzylamid:

2,6 g des vorstehenden Hydrochlorids (4,9 mMol) wurden zusammen mit 1,2 g (Boc)₂O (5,5 mMol) und 1,87 ml DIPEA (11 mMol)

20 in 95 ml absolutem DCM über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel eingeengt, der Rückstand in Ether aufgenommen, mit 0,1 N Salzsäure, dann mit Wasser gewaschen, das Lösungsmittel über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum abgezogen. Nach Ausrühren des Rückstandes aus Hexan wurden 25 2,8 g Produkt als weißer Feststoff erhalten.

d) t-BuOOC-CH₂- (Boc) - (D) - Phe-Pro-NH-pAmb:

Die Umsetzung der Nitrilfunktion zur Amidinofunktion erfolgte 30 analog A.III.1. mit einer Gesamtausbeute von 96 %.

Die Überführung des Hydrojodids in das Hydroacetat erfolgte mittels eines IRA-Acetationenaustauschers; Fp: 116-121°C

35 Beispiel 14:

EtOOC- (D) - Phe-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde hergestellt durch Umsetzung von N-(Ethoxy-carbonyl)-(D)-phenylalanin (J. Org. Chem. 1980, 45, 4519) mit

40 (4-Cyanobenzyl)-prolylamidhydrochlorid (aus Beispiel 10) und nachfolgender Amidinbildung (analog Beispiel 5). Man erhielt weiße Kristalle des Hydroacetats; Fp: 105-107°C; FAB-MS: 466 (M+H⁺)

52

Beispiel 15:

Boc-(D)-Phe-Pro-NH-mAmb:

Die Verbindung erhielt man aus Boc-(D)-Phe-Pro-OH mit m-Cyanoben-
5 zylamin (analog Beispiel 5). Das Hydroacetat erhielt man in Form
weißer Kristalle; Fp: 130-133°C

Beispiel 16:

H-(D)-Phe-Pro-NH-mAmb:

10

Die Abspaltung der Boc-Gruppe aus Beispiel 15 erfolgte analog
A.I.c. Die weißen Kristalle des Dihydrochlorids schmolzen bei
155-160°; FAB-MS: 394 (M+H⁺)

15 Beispiel 17:

Z-(D)-Phe-Pro-(D,L)-(4-Am)-PhgOH:

- a) 39,7 g (100,1 mMol) Z-(D)-Phe-Pro-OH, 11,53 g (100,1 mMol)
20 HOSu und 20,66 g (100,1 mMol) DCC wurden in 400 ml Dimethoxy-
ethan 18 h bei RT gerührt. Anschließend wurde der Feststoff
abfiltriert, das Filtrat eingeengt und der Rückstand in
Acetonitril aufgenommen. Erneut ausgefallener Feststoff wurde
abfiltriert und die organische Lösung im Vakuum zur Trockne
eingedampft. Rohausbeute: 48,9 g Z-(D)-Phe-Pro-OSuccinimid.
- b) 24,53 g H-Phg(4-CN)-OEt x HCl, 34,9 ml DIPEA und 41,9 g
25 Z-(D)-Phe-Pro-OSuccinimid wurden in 200 ml DMF gelöst und
18 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde DMF im Vakuum
entfernt und der verbliebene Rückstand in DCM aufgenommen.
30 Die organische Phase wurde mit 1N HCl extrahiert, mit NaSO₄
getrocknet und im Vakuum eingeengt. Es verblieben 54,04 g
Z-(D)-Phe-Pro-NH-Phg(4-CN)-OEt.
- c) 54,04 g Z-(D)-Phe-Pro-NH-Phg(4-CN)-OEt wurden in 340 ml THF/
35 EtOH/Wasser (3:1:1) gelöst und nach Zugabe von 3,05 g LiOH
18 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch
im Vakuum eingeengt, die verbliebene wässrige Lösung auf pH 2
angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten or-
ganischen Extrakte wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, mit
40 NaSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne ein-
geengt. Rohausbeute: 40,94 g Z-(D)-Phe-Pro-NH-Phg(4-CN)-OH.
- d) 2,78 g Z-(D)-Phe-Pro-NH-Phg(4-CN)-OH, 18,9 ml Pyridin und
45 8,7 ml TEA wurden in einem Reaktionskolben vereinigt und mit
H₂S-Gas gesättigt. Man ließ die Lösung 18 h bei Raumtempera-
tur stehen. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 2 L
Eiswasser gegossen und die wässrige Phase mit 1 N HCl auf pH 3

53

eingestellt. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert, in Essigester gelöst und die Lösung mit NaSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Essigesters im Vakuum wurde der Rückstand mit 20 ml Aceton und 3,5 ml Mel vereinigt und 18 h bei RT ge-
 5 röhrt. Hierauf wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und das rohe Thiomethylinhydrojodid in 8 ml MeOH und 8 ml methanolischer Ammoniumacetatlösung (10%ig) 18 h ge-
 10 röhrt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch eingeengt, der Rückstand in DCM aufgenommen und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Nach Einengen des Filtrates erhielt man 3,75 g Rohprodukt. Dieses wurde mittels Reversed Phase HPLC-Chromato-
 graphie gereinigt. Ausbeute: 1,5 g.
 15 ¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 8,4 - 8,0 (2m, 1H, NH); 7,7 - 7,4 (m, 4H, Ar-H); 7,3 - 7,1 (m, 10H, Ar-H); 7,0 (sb, 1H, NH); 5,2 - 4,8 (m, 3H, OCH₂/α-Phg); 4,6 - 4,2 (m, 2H, α-Pro/
 20 α-Phe); 3,6 - 3,2 (2H, δ-Pro); 3,0 - 2,6 (m, 2H, CH₂-Ph); 2,2 - 1,6 (m, 4H, α/β-Pro)
 FAB-MS: 572 (M+H⁺); Fp: 155 - 158°C

20 Beispiel 18:

Z-(D)-Phe-Pro-(D,L)-(4-Am)-Phg-OMe:

a) Zu 14 ml DCM wurden 5,14 ml abs. MeOH und 6,16 ml Acetyl-
 25 chlorid bei 0°C gegeben. Anschließend fügte man zu dieser Lösung 2,78 g Z-(D)-Phe-Pro-NH-Phg(4-CN)-OH in 10 ml DCM und ließ sie 48 h bei Raumtemperatur stehen. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch eingeengt, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit kalter K₂CO₃-Lösung (5%ig) gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase mit NaSO₄ wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der rohe Iminomethylether in 6,5 ml MeOH und 6,5 ml methanolischer Ammoniumacetatlösung (10%ig) 18 h stehengelassen. Nach Eindampfen der Lösung erhielt man 2,4 g des Rohproduktes, welches durch eine Reversed Phase HPLC-Chromatographie gereinigt wurde.
 30 ¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 9,6 - 9,2 (b, N-H); 8,75/8,5 (2d, 1H, NH); 7,8 (m, 2H, Ar-H); 7,6 (m, 2H, Ar-H); 7,35 - 7,2 (m, 10H, Ar-H); 7,05 (sb, 1H, NH); 5,6 (2d, 2H, OCH₂); 5,0 - 4,2 (3m, 4H, α-Pro/α-Phe/α-Phg); 3,6 (2s, 3H, OCH₃); 3,5 - 3,2 (2H, δ-Pro); 3,0 - 2,6 (m, 2H, CH₂-Ph); 2,2 - 1,6 (m, 4H, β/γ-Pro)
 35 FAB-MS: 586 (M+H⁺); Fp: 129-131°C (Hydrochlorid)

Beispiel 19:

H-(D)-Phe-Pro-(D,L)-(4-Am)-Phg-OH:

Die Verbindung wurde durch Cbz-Abspaltung aus Beispiel 17 hergestellt. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ in ppm): 9,0 (b, NH); 8,7/8,4/8,05 (3d, 1H, NH); 7,8 - 7,0 (m, 9H, Ar-H); 5,1/4,9 (d, 1H, α -Phg); 4,45 - 4,0 (m, 2H, α -Pro/ α -Phe); 3,8 - 3,0 (m, 2H, δ -Pro); 3,0 - 2,7 (m, 2H, CH₂-Ph); 2,2 - 1,4 (m, 4H, β / γ -Pro)

10 FAB-MS: 438 (M+H⁺); mp: 149 - 150°C (Dihydrochlorid)

Beispiel 20:

Boc-(D)-Phe-Pro-(4-Am)-Phg-CH₂Ph

15 a) N-(Diphenylmethylen)-4-cyano-benzylamin:

33,73 g (0,2 Mol) 4-Cyanobenzylamin und 36,25g (0,2 Mol) Benzophenonimin wurden in 540 ml DCM bei Raumtemperatur gelöst und über Nacht gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 2 x 90 ml Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es verblieben 55,59 g (93,7 %) des Rohproduktes. Nach Umkristallisation aus 550 ml iPrOH wurden 97,67 g (80,4 %) reines Produkt gewonnen. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ in ppm): 7,7-7,15 (m, 9H, Ar-H); 4,65 (s, 2H, CH₂-N)

b) N-(Diphenylmethylen)- α -(β -Phenylacetyl)-4-cyano-benzylamin:

63,3 mMol LDA wurden bei -30°C in 45 ml THF vorgelegt. Anschließend wurden 15 g (50,61 mMol) N-(Diphenylmethylen)-4-cyano-benzylamin in 75 ml THF langsam zugetropft. Nach weiteren 10 min. Röhren bei -30°C wurden 8,6 g (55,7 mMol) Säurechlorid (in 7,5 ml THF gelöst) bei -78°C langsam zugegeben. Nach 18 h Röhren des Reaktionsgemisches (man ließ die Reaktionstemperatur über Nacht auf Raumtemperatur steigen) wurde es auf -20°C abgekühlt, mit 3,6 ml HOAc und 17,25 ml Wasser versetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gekommen war, wurde das THF im Vakuum entfernt, der Rückstand wurde in Ether aufgenommen, die organische Phase mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und der Ether am Rotationsverdampfer entfernt. Es verblieben 26,18 g Rohprodukt, welches ohne weitere Reinigung im Folgeschritt eingesetzt wurde.

c) α -(β -Phenylacetyl)-4-cyano-benzylamin:

- 26,18 g des synthetisierten Rohketons wurden über Nacht in 250 ml 0,25 N HCl bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit DCM extrahiert und die wässrige Phase lyophilisiert. Nach einer Reversed Phase HPLC-Trennung verblieben 2,52 g α -(β -Phenylacetyl)-4-Cyano-benzylamin. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,0 (s, 3H, NH₃); 8,0/7,75 (2d, 4H); 7,25 (m, 3H); 7,0 (dd, 2H); 5,7 (s, 1H, NCH); 3,9/3,6 (2d, Ph-CH₂-); FAB-MS (M⁺): 250
- d) 2,51 g (6,92 mMol) Boc-D-Phe-Pro-OH wurden in 40 ml abs. DCM bei -20°C vorgelegt. Anschließend wurden 0,80 ml N-Methylmorpholin und 0,90 ml (6,92 mMol) Chlorameisensäureisobutylester zu der Lösung gegeben und diese 20 min. bei -20°C gerührt. Nach Zugabe weiterer 0,80 ml N-Methylmorpholin und 2,52 g (6,92 mMol) α -(β -Phenylacetyl)-4-Cyano-benzylamin wurde das Reaktionsgemisch eine weitere Stunde gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit 50 ml DCM verdünnt und die organische Lösung mit 1 N HCl (3 x 40 ml), 5%iger NaHCO₃-Lsg. (2 x 40 ml) und ges. NaCl-Lsg. (1 x 40 ml) gewaschen. Nach Trocknen und Einengen der Lösung verblieben 3,97 g des Rohproduktes. Dieses wurde mit einer Säulen-chromatographie (Hexan/Essigester) gereinigt. Ausbeute: 3,43 g.
- e) 3,43 g (5,77 mMol) Boc-(D)-Phe-Pro-Phg(4-CN)-CH₂-Ph x HOAc wurden in 21,9 ml Pyridin und 9,85 ml TEA gelöst. Diese Lösung wurde bei Raumtemperatur mit H₂S-Gas gesättigt und über Nacht gerührt. Anschließend wurde mit Stickstoff H₂S weitestgehend entfernt und die Lösung auf 5%ige Zitronensäure gegossen. Die wässrige Phase wurde mehrfach mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und nach Trocknen mit Na₂SO₄ am Rotationsverdampfer eingeengt. Rohausbeute: 4,13 g.
- f) 4,13 g des rohen Thioamids wurden 18 h zusammen mit 23,3 ml Aceton und 4,05 ml Mel gerührt. Danch wurde die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde in 9,1 ml abs. MeOH und 9,1 ml abs NH₄OAc-Lsg. (10%ig in MeOH) gelöst und 18 h gerührt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch zur Trockne eingeengt und der Rückstand mittels einer Reversed-Phase HPLC-Chromatographie (Acetonitril/Wasser) gereinigt. Ausbeute: 680 mg (Hydroacetat).
- $^1\text{H-NMR}$ (d₆-DMSO, δ in ppm): 9,4/9,2/8,8/8,6 (4d, 1H, N-H); 7,9 - 7,5 (m, 4H, Ar-H); 7,3 - 7,0 (m, 11H, Ar-H/NH); 6,0/5,7 (2m, 1H, α -Phg); 4,4 - 2,6 (m, 8H); 2,2 - 1,6 m, 4H, β/γ -

56

Pro); 1,3 - 1,2 (2sb, 9H, Boc)
 MS: 612 (M+H⁺), 512 (-Boc), 365, 161, 120

Beispiel 21:

5 H-(D)-Phe-Pro-(4-Am)-Phg-CH₂Ph:

Die Verbindung wurde durch eine Boc-Abspaltung (HCl/Dioxan) von Beispiel 20 hergestellt. ¹H-NMR (d_6 -DMSO, δ in ppm): 9,5/9,4 (2d, 1 H, NH); 9,4/9,2 (2sb, 3H, N-H); 7,8 (d, 2H, Ar-H); 7,6 (d, 2H, 10 Ar-H); 7,4 - 7,0 (m, 10H, Ar-H); 5,8/5,6 (2d, 1H, α -Phg); 4,35 (m, 2H, α -Phe/ α -Pro); 4,1/3,9 (4d, 2H, CH₂-Ph); 3,7 (m, 2H, CH₂); 3,2/3,0 (2m, 2H, CH₂); 1,8 - 1,6 (2m, 4H, β / γ -Pro)

MS: 512 (M+H⁺), 393, 252, 161 (Dihydrochlorid)

15

Beispiel 22:

H-(D)-Phe-Pro-NH-pAm-[(D,L)- α -Me]-benzyl:

(a) **N-(p-Cyanobenzyl)-benzophenonimin:**

20 Zu einer Lösung von 150 g (0,8 Mol) 97%igem Benzophenonimin und 144,8 g (0,74 Mol) p-Cyano-benzylbromid in 450 ml Acetonitril gab man 270 g (2,0 Mol) wasserfreies K₂CO₃ und ließ bei Raumtemperatur 6 h röhren. Nach Absaugen der anorganischen Salze wurde das Lösungsmittel weitgehend abdestilliert, der **25** Rückstand mit 300 ml Wasser versetzt und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde 2 x mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockene eingeengt. Nach digerieren mit Ether erhielt man 180 g weiße Kristalle, Fp 101-102°C.

30

(b) **1-(4-Cyanophenyl)ethylamin:**

Zu einer Lösung von Lithiumdiisopropylamid, hergestellt aus 8,15 g (0,08 Mol) Diisopropylamin und 48,3 ml (0,08 Mol) 15%ige Lösung von Butyllithium in Hexan - in 100 ml abs. **35** Tetrahydrofuran tropfte man bei -70°C 20,7 g (0,07 Mol) N-(p-Cyanobenzyl)-benzophenonimin und ließ 15 Minuten nachröhren. Danach tropfte man 9,94 g (0,07 Mol) Methyljodid zu und ließ die Temperatur des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur ansteigen. Nach Zugabe von 100 ml Wasser wurde mehrmals **40** mit Ether extrahiert, die Etherphase mit 5%iger Zitronensäurelösung, 5%iger NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und der Ether abdestilliert. Der Rückstand wurde in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst, 100 ml 1N HCl zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Aus dem Reaktionsgemisch wurde in Vakuum das Tetrahydrofuran abdestilliert, die verbleibende Säurephase zur Entfernung des Benzophenons mehrmals mit Ether extrahiert, anschließend die **45**

57

5 Säurephase mit wässriger K_2CO_3 -Lösung unter Eiskühlung alkalisch gestellt und die ölige Base mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wurde über K_2CO_3 getrocknet. Nach Abziehen des Methylenchlorids verblieben 9,7 g (95 %) eines gelblichen Öls, das ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion einging.

- (c) Boc-D-phenylalanyl-prolin-(D,L)- α -methyl-4-cyano-benzylamid:
10 Zu einer Lösung von 3,65 g (25 mMol) 1-(4-Cyanophenyl)-ethylamin und 9,1 g (25 mMol) Boc-D-Phe-Pro-OH in 150 ml Methylenchlorid tropfte man bei -5°C 16,2 g Diisopropylamin und 22 ml (30 mMol) Propan-phosphonsäureanhydrid (50%ige Lösung in Essigester). Es wurde 2 h nachgerührt, wobei man die Temperatur von -5° auf 20°C ansteigen ließ. Die organische Phase wurde mit Wasser, 5%iger Natriumbicarbonat- und 5%iger Zitronensäurelösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockene eingeeengt. Man erhielt einen schwach gelblichen kristallinen Rückstand, der ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion einging.
- 15 (d) (D)-Phenylalanyl-prolin-(D,L)- α -methyl-4-amidino-benzylamid:
20 4,1 g der vorstehenden Verbindung und 4 ml Triethylamin wurden in 40 ml Pyridin gelöst, bei 0°C mit H_2S gesättigt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Gemäß DC-Kontrolle ($CH_2Cl_2/MeOH$, 9/1) war die Umsetzung zum Thioamid vollständig. Zur Isolierung wurde das Pyridin im Vakuum weitgehend abdestilliert, der Rückstand in 250 ml Essigester aufgenommen und mit Kochsalz-, 5%iger Zitronensäure- und
25 $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man 4,1 g reines kristallines Thioamid.
30

35 Das Thioamid wurde in 150 ml Aceton gelöst und bei Raumtemperatur nach Zusatz von 7 ml Methyliodid 6 h stehen gelassen. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der amorphe Rückstand mit trockenem Ether ausgerührt und anschließend getrocknet. Das S-Methyl-thioimidsäuremethylester-hydroiodid wurde in 50 ml Ethanol gelöst, mit 15 ml 10%iger Ammoniumacetatlösung versetzt und 3 h auf 60°C erwärmt. Zur Isolierung wurde das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in 100 ml CH_2Cl_2 gelöst, die unlöslichen Bestandteile abfiltriert und anschließend das CH_2Cl_2 abdestilliert. Durch Digerieren mit einem Essigester-Diethylether-Gemisch wurden die darin löslichen Verunreinigungen abgetrennt. Das verbliebene Iodid-Acetat-Mischsalz wurde in Aceton/Wasser (3/2) gelöst und mittels eines
40 IRA-Acetat-Ionenaustausches in das reine Acetat überführt und
45

58

anschließend gefriergetrocknet. Man isolierte ein weißes Pulver, Fp: 110-115°C; FAB-MS: 508 (M+H⁺)

- (e) H-(D)-Phe-Pro-NH-pAm[(D,L)- α -Me]-benzyl:
 5 Die vorstehende Verbindung wurde in 70 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 80 ml HCl-gesättigtem Essigester versetzt. Nach kurzer Zeit schied sich ein Niederschlag aus, der durch Zugabe von Ether vervollständigt wurde. Dieser wurde abgesaugt, mit Ether HCl-frei gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt weiße Kristalle, Fp 190 - 195°C (Dihydrochlorid),
 10 FAB-MS: 407 (M⁺).

Beispiel 23:

Me-(D)-Phe-Pro-(D bzw. L) (4 Am)-PhΨ[CH₂OH]/a:

- 15 N-(p-Cyanobenzyl)-benzophenonimin wurde in Acetonitril mit wasserfreiem Kaliumcarbonat, Tetrabutylammonium-jodid und Para-formaldehyd hydroxymethyliert. Weiße Kristalle: Fp 115-117°C. Anschließend wurde die Alkoholgruppe mit t-Butyldimethylsilylchlorid vererthert und mittels 0,1 N Methansulfonsäure in THF zum geschützten (D,L)- α -Hydroxymethyl-p-cyanobenzylamin gespalten. Dieses Amin wurde nach Standardbedingungen mit Z-Me-(D)-Phe-Pro-OH gekuppelt und mit H₂S in das Thioamid überführt, das säulen-chromatographisch in die Diastereomeren getrennt wurde. Das reine
 20 Diastereomer a wurde amidiert und anschließend säurekatlysiert bzw. hydrogenolytisch die Schutzgruppen abgespalten. Die nach Gefrieretrocknung erhaltenen weißen Kristalle schmolzen bei
 25 175-180°C, FAB-MS: 438 (M+H⁺).

30 Beispiel 24:

Me-(D)-Phe-Pro-(D bzw. L)(4 Am)-PhΨ[CH₂OH]/b:

- Aus dem diastereomeren-reinen Thioamid b wurden durch Amidierung und Schutzgruppen-Abspaltung amorphe weiße Kristalle erhalten,
 35 FAB-MS: 438 (M+H⁺).

Beispiel 25:

Boc-(D)-Phe(4-F)-Pro-NH-pAmb:

- 40 Hergestellt durch Umsetzung von Boc-D-Phe(4-F)-OH mit N-(4-Cyanobenzyl)prolin-amid und nachfolgender Amidierung. Weiße Kristalle, Fp: 184-187°C (Hydroacetat)

Beispiel 26:

H-(D)-Phe(4-F)-Pro-NH-pAmb:

Abspaltung der Boc-Gruppe nach Standardbedingungen aus Verbindung

5 25. Dihydrochlorid: Weiße Kristalle, Fp: 225-230°C, FAB-MS:
412 (M+H⁺)

Beispiel 27:

Boc-(D)-Phe(4-Cl)-Pro-NH-pAmb:

10

Die Verbindung wurde hergestellt analog Beispiel 3 aus
Boc-(D)-Phe(4-Cl)-OH; Fp: 124-137°C (Hydroacetat)

Beispiel 28:

15 H-(D)-Phe(4-Cl)-Pro-NH-pAmb:

Die Abspaltung der Boc-Gruppe von Beispiel 27 wurde analog A.I.c.
durchgeführt. Man erhielt die Verbindung als Dihydrochlorid;
Fp: 221-234°C

20

Beispiel 29:

Boc-(D,L)-Phe(4-Br)-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde ausgehend von Boc-(D,L)-Phe(4-Br)-OH und H-
25 Pro-p-cyano-benzylamid x HCl analog Beispiel 3 hergestellt.

¹H-NMR (D₆-DMSO, δ in ppm): 8,4/8,1 (t, 1H, NH); 7,78 (2d, 2H,
Ar-H); 7,2 (m, 2H, Ar-H); 7,0 (2d, 1H, NH); 4,5 - 4,2 (m, 4H,
CH₂/2 α-H); 3,6 (m, 2H, Pro); 3,0 - 2,6 (m, 2H, CH₂-Ph); 2,15 -

30 1,7 (m, 4H, β/γ-Pro); 1,3/1,2 (2d, 9H, Boc)

FAB-MS: 575/574 (M+H⁺); mp: 171°C (Zers.) (Hydroacetat)

Beispiel 30:

H-(D,L)-Phe(4-Br)-Pro-NH-pAmb:

35

Die Verbindung wurde durch Boc-Abspaltung aus Beispiel 29 herge-
stellt.

¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 9,2 (b, 4H); 8,6/8,5 (2t, 1H, NH); 7,8

40 2d, 2H, Ar-H); 7,4 (m, 4H, Ar-H); 7,2 (m, 2H, Ar-H); 7,2 (b, 3H,
NH); 4,38 (2dd, 3H, CH₂/α-H); 4,2 (m, 1H, α-H); 3,8 - 3,6 (m, 2H,
Pro); 3,1 - 2,8 (m, 2H, CH₂); 2,2 - 1,7 (m, 4H, Pro);

FAB-MS: 474 (M+H⁺); mp: 56°C (Zers.) (Dihydroacetat)

45

60

Beispiel 31:**H- (D)-Phe(4-OH)-Pro-NH-pAmb:**

Die Verbindung erhielt man durch hydrogenolytische Abspaltung der
5 Benzylgruppe mit Pd/C analog der üblichen Z-Schutzgruppenspaltung
(A.I.b.) aus Beispiel 37. Nach Abfiltrieren des Katalysators und
Abziehen des Lösungsmittels erhielt man das Dihydrochlorid durch
Fällung mit etherischer HCl.

Fp: 129-140°C

10

Beispiel 32:**Boc- (D)-Phe(4-MeO)-Pro-NH-pAmb:**

Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 3 aus
15 Boc- (D)-Phe(4-MeO)OH;

Fp: 67-83°C (Hydroacetat)

Beispiel 33:**H- (D)-Phe(4-MeO)-Pro-NH-pAmb:**

20

Die Abspaltung der Boc-Gruppe von Beispiel 32 wurde analog A.I.C.
durchgeführt.

Fp: 215-227°C (Dihydrochlorid)

25 Beispiel 34:**Boc- (D,L)-Phe(4-EtO)-Pro-NH-pAmb:**

Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 3 aus
Boc- (D,L)-Phe(4-EtO)OH;

30 Fp: 115-145°C (Hydroacetat)

Beispiel 35:**H- (D,L)-Phe(4-EtO)-Pro-NH-pAmb:**

35 Die Abspaltung der Boc-Gruppe von Beispiel 34 wurde analog A.I.C.
durchgeführt.

Fp: 218-230°C (Dihydrochlorid)

Beispiel 36:**40 Boc- (D)-Phe(4-Bz1O)-Pro-NH-pAmb:**

Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 3 aus
Boc- (D)-Phe(4-Bz1O)OH;

Fp: 111-125°C (Hydroacetat)

45

61

Beispiel 37:

H-(D)-Phe(4-BzLO)-Pro-NH-pAmb:

Die Abspaltung der Boc-Gruppe von Beispiel 36 wurde analog A.I.c.
5 durchgeführt;

Fp: 201-210°C (Dihydrochlorid)

Beispiel 38:

Boc-(D,L)-Phe(4-Et)-Pro-NH-pAmb:

10

Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 3 aus

BOC-(D,L)-Phe(4-Et)OH zum Produkt - Hydroacetat.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,25 (2H, Amidin), 8,85 (2H, Amidin),
8,42 und 8,09 (zusammen 1H, NH), 7,80 - 6,95 (9H, Aromaten-H und
15 NH), 4,45 - 4,20 (4H, 2 x CH und 1 x CH₂), 3,75 - ca. 3,0 (2H,
CH₂), 3,0 - 2,6 (2H, CH₂), 2,6 - ca. 2,5 (2H, CH₂), 2,3 - 1,5 (4H,
2 x CH₂, 1,3 - ca. 1,2 (9H, Boc), ca. 1,2 - 1,05 (3H, CH₃)

Beispiel 39:

20 H-(D,L)-Phe(4-Et)-Pro-NH-pAmb:

Das Dihydrochlorid erhielt man durch Abspaltung der Boc-Gruppe
aus Beispiel 38 analog A.I.c.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,55 - 9,40 (2H, Amidin), 9,32 - 9,20
25 (2H, Amidin), 8,90 und 8,70 (zusammen 1H, NH), 8,85 - 8,75 und
8,40 - 8,30 (zusammen 3H, NH₃⁺), 7,90 - 7,05 (8H, Aromaten-H),
4,50 - 4,10 (4H, 1 x CH₂ und 2 x CH), 2,6 - ca. 2,5 (2H, CH₂), 1,9
- 1,3 (4H, 2 x CH₂), 1,2/1,1 (3H, CH₃)

30 Beispiel 40

Boc-(D,L)-Phe(4-iPr)-Pro-NH-pAmb:

Man erhielt das Hydroacetat durch Umsetzung von
Boc-(D,L)-Phe(4-iPr)OH analog Beispiel 3.

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,25 (2H, Amidin), 8,50 (2H, Amidin),
8,43 und 8,09 (zusammen 1H, NH), 7,80 - 6,95 (9H, Aromaten-H und
NH), 4,45 - 4,20 (4H, 2 x CH und 1 x CH₂), 3,7 - ca. 3,2 (2H,
CH₂), 3,0 - 2,6 (3H, CH₂ und CH), 2,2 - 1,5 (4H, 2 x CH₂), 1,3 -
ca. 1,2 (9H, Boc), ca. 1,2 - 1,05 (6H, 2 x CH₃)

40

Beispiel 41:

H-(D,L)-Phe(4-iPr)-Pro-NH-pAmb:

Das Dihydrochlorid erhielt man durch Abspaltung der Boc-Gruppe
45 aus Beispiel 40 analog A.I.c.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,50 - 9,40 (2H, Amidin), 9,30 - 9,20
(2H, Amidin), 8,90 und 8,70 (zusammen 1H, NH), 8,75 und 8,30 (zu-

62

sammen 3H, NH₃⁺), 7,85 - 7,10 (8H, Aromaten-H), 4,50 - 4,10 (4H, 1 x CH₂ und 2 x CH), ca. 3,8 - 3,3 (2H, CH₂), 3,3 - 2,8 (3H, CH₂ und CH), 2,4 - 1,3 (4H, 2 x CH₂), 1,20 (6H, 2 x CH₃)

5 Beispiel 42:

Z-(D)-Phe(4-tBuO)-Pro-NH-pAmb:

Man erhielt das Hydroacetat durch Umsetzung von Z-(D)-Phe(4-tBuO)OH analog Beispiel 3.

10 Fp: 92-104°C

Beispiel 43

H-(D)-Phe(4-tBuO)-Pro-NH-pAmb:

15 Die Z-Schutzgruppe aus Beispiel 42 wurde hydrogenolytisch mit Pd/C analog A.I.b. abgespalten. Man erhielt das Produkt als Dihydroacetat;

Fp: 94-102°C

20 Beispiel 44:

Boc-(D,L)-Phe(4-tBu)-Pro-NH-pAmb:

Das Hydroacetat erhält man durch Umsetzung von Boc-(D,L)-Phe(4-tBu)OH analog Beispiel 3.

25 Fp: 151-158°C

Beispiel 45:

H-(D,L)-Phe(4-tBu)-Pro-NH-pAmb:

30 Das Hydrochlorid erhält man durch Abspaltung der Boc-Gruppe aus Beispiel 44 analog A.I.c.

Fp: 96-110°C

Beispiel 46:

35 H-(D,L)-Phe(4-Ph)-Pro-NH-pAmb:

Analog Beispiel 3 wurde Boc-(D,L)-Phe(4-Ph)OH zum Boc-(D,L)-Phe(4-Ph)-Pro-NH-pAmb Hydroacetat umgesetzt und die Boc-Gruppe anschließend analog A.I.c. abgespalten.

40 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,50 - 9,40 (2H, Amidin), 9,30 - 9,20 (2H, Amidin), 8,90 und 8,70 (zusammen 1H, NH), 8,80 und 8,35 (zusammen 3H, NH₃⁺), 7,85 - 7,25 (13H, Aromaten-H), 4,50 - 4,15 (4H, 1 x CH₂ und 2 x CH), ca. 3,8 - 3,2 (2H, CH₂), 3,10 - 2,95 (2H, CH₂), 2,6 - 1,3 (4H, 2 x CH₂)

63

Beispiel 47:

Boc-(D,L)-Phe(4-nBu)-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung 47 wurde ausgehend von Boc-(D,L)-Phe(4-Bu)-OH und 5 H-Pro-p-cyano-benzylamid x HCl analog Beispiel 3 synthetisiert.

¹H-NMR (d_6 -DMSO, δ in ppm): 10,0 - 9,2 (b, NH); 8,4/8,0 (2t, 1H, NH); 7,78 (2d, 2H, Ar-H); 7,42 (m, 3H, Ar-H); 7,25 - 7,0 (m, 4H, Ar-H/NH); 4,4 - 4,2 (m, 4H, CH₂/ α -Phe/ α -Pro); 3,7 - 3,0 (m, 2H, δ -Pro/CH₂); 3,0 - 2,6 (m, 4H, 2 CH₂-Ph); 2,2 - 1,7 (m, 5H, β / γ -Pro); 1,5 (m, 3H, β / γ -Pro/CH₂); 1,25 (m, 9H, Boc); 0,95 (t, 3H, CH₃) - (Hydroacetat)

MS: 550 (M+H⁺); 4,50 (-Boc); 247, 185, 134

Beispiel 48:

15 H-(D,L)-Phe(4-nBu)-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde durch Boc-Abspaltung aus Beispiel 47 hergestellt.

¹H-NMR (d_6 -DMSO, δ in ppm): 9,4 (d, 2H, NH); 9,2 (d, 2H, NH); 20 8,9/8,6 (2t, 1H, NH); 7,75 (2d, 2H, Ar-H); 7,45 (d, 2H, Ar-H); 7,23 (d, 1H, NH); 7,15 (m, 4H, Ar-H); 4,4 - 4,2 (3m, 4H, CH₂/2 α -H); 3,6 (m, 2H, γ -Pro/CH₂); 3,1/2,9 (2m, 2H, CH₂-Ph); 2,56/2,4 (2m, 2H, CH₂); 2,1/1,9/1,6/1,3 (4m, 11H, β / γ -Pro/CH₂); 0,95 (2t, 3H, CH₃)

25 MS: 450 (M+H⁺); 247, 176; Beispiel 48 liegt als Dihydroacetat vor.

Beispiel 49:

Boc-(D)-Phe(4-COOMe)-Pro-NH-pAmb:

30 a) Boc-(D)-Phe(4-COOMe)-Pro-NH-p-cyano-benzyl:

12,5 g Boc-(D)-Tyr(Bz1)OH wurden analog Beispiel 3 zu 18,9 g Boc-(D)-Tyr(Bz1)-Pro-p-cyanobenzylamid umgesetzt, in 780 ml MeOH gelöst und mit Pd/C bei Raumtemperatur hydriert. Nach 6 H wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen. Man erhielt in quantitativer Ausbeute Boc-(D)-Tyr-Pro-p-cyanobenzylamid.

12,5 g dieser Verbindung wurden in 50 ml Pyridin gelöst und bei 0°C mit 4,7 ml Trifluormethansulfonsäureanhydrid 1 h ge-40 röhrt. Nach einer weiteren Stunde bei Raumtemperatur wurde das Gemisch auf Wasser gegossen und mit Essigester extra-hiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Man erhielt 14 g Boc-(D)-Tyr(SO₂CF₃)-Pro-p-cyanobenzylamid.

45 4 g des Triflates wurden in 1,93 ml TEA, 134 mg Bis(diphenylphosphinopropan), 73 mg Pd-II-acetat, 1 ml MeOH und 40 ml DMF vorgelegt und bei 60 - 70°C mit Kohlenmonoxid begast, bis kein Gas mehr aufge-

64

nommen wurde. Das Gemisch wurde auf gesättigte Kochsalzlösung gegossen und mit Essigester extrahiert. Nach dem Waschen der organischen Phase mit 10 %-iger Zitronensäurelösung, Trocknen über Na₂SO₄ und Abziehen des Lösungsmittels erhielt man 3,3 g
5 Boc-(D)-Tyr(4-COOMe)-Pro-p-cyanobenzylamid.

- b) Boc-(D)-Phe(4-COOMe)-Pro-NH-pAmb:

10 1,7 g des vorstehenden Nitrils wurde analog Beispiel 3 zum Amidin-Hydrojodid umgesetzt. Man erhielt nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel 650 mg.
¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,4 - 8,7 (4H, Amidin), 8,9/8,1 (1H, NH (2 Rotamere)), 7,9 - 7,2 (9H, Aromaten-H und NH), 3,85 (3H, COOMe), 1,3 - 1,2 (9H, Boc)

15

Beispiel 50:

H-(D)-Phe(4-COOMe)-Pro-NH-pAmb:

1,3 g der Verbindung aus Beispiel 49 wurden über einen Acetato-
20 naustauscher zum Amidin-Hydroacetat umgewandelt und die Boc- Gruppe analog A.I.c. abgespalten. Man erhielt 1,0 g des Produkts als Dihydrochlorid; Fp: 204-207°C (Zersetzung)

Beispiel 51:

25 H-(D)-Phe(4-NO₂)-Pro-NH-pAmb:

- a) Boc-prolin-(p-amidinobenzyl)-amid

30 Boc-prolin-(p-cyanobenzyl)amid (Herstellung s. Beispiel 5) wurde analog Vorschrift A.III.1. mittels H₂S in das Thioamid und anschließend in das Amidin überführt. Das Amidin wurde in Form weißer Kristalle, Fp. 237-239°C, erhalten.
FAB-MS (M+H⁺) = 347.

35 b) N-(p-Amidinobenzyl)-prolinamid-dihydrochlorid:

Analog A.I.c. wurde aus vorstehender Verbindung die Boc-Schutzgruppe abgespalten. Das Dihydrochlorid wurde als sehr hygroskopisches Pulver, Fp. 130 bis 140°C, isoliert.
40 FAB-MS (M+H⁺) = 247.

- c) Boc-(D)-Phe(4-NO₂)-Pro-NH-pAmb:

45 Eine Lösung von 3,9 g (12,6 mMol) Boc-(D)-Phe(4-NO₂)OH in 40 ml THF wurde nach Zugabe von 1,9 g (12,6 mMol) 1-Hydroxybenzotriazol und 3,3 g (25 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid 4 h

65

bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Harnstoff wurde abgesaugt und mit wenig THF nachgewaschen.

Zu diesem Filtrat wurde bei 5°C eine Lösung von 4,1 g (12,6 mMol) N-(p-Amidinobenzyl)prolinamid-dihydrochlorid und 1,6 g Natriumhydrogencarbonat in 6 ml Wasser zugefügt. Nach 48 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel weitgehend abdestilliert, der Rückstand in Ethanol aufgenommen, von Ungelöstem abfiltriert und erneut eingeengt.

Der Rückstand wurde über eine Kieselgelsäule mit einem CH₂Cl₂/MeOH/50 %iger Essigsäure-Gemisch (45/5/1,5) gereinigt. Das Eluat der einheitlichen Fraktionen wurde abdestilliert, gegen Ende mit Toluol als Zusatz, und der Rückstand aus 50 ml Aceton unter Zusatz von wenig Wasser umkristallisiert. Man isolierte 3,3 g (48 % d.Th.) Amidinacetat in Form weißer Kristalle, Fp. 162 bis 165°C. FAB-MS: = 539.5 (M+H⁺)

d) H-(D)-Phe(4-NO₂)-Pro-NH-pAmb:

Die Abspaltung der Boc-Gruppe erfolgte analog A.I.c. Dihydrochlorid: weiße Kristalle, Fp. 218-225°C (Zersetzung), FAB-MS: 439 (M+H⁺).

25 Beispiel 52:

Boc-(D,L)-Phe(3-F)-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde ausgehend von Boc-(D,L)-Phe(3-F)-OH und H-Pro-p-cyano-benzylamid x HCl analog Beispiel 3 hergestellt.

30 ¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 9,4 - 9,0 (b, N-H); 8,9/8,4/8,15 (3t, 1H, NH); 7,8 (sb, 2H, Ar-H); 7,45 (2d, 2H, Ar-H); 7,35 - 6,9 (2m, 5H, Ar-H/NH); 4,5 - 4,2 (m, 4H, NCH₂/α-Phe/α-Pro); 3,7/3,5/3,2 (3m, 2H, δ-Pro); 3,0 - 2,7 (2m, 2H, Ar-CH₂); 2,2 - 1,7 (3m, 4H, β/γ-Pro); 1,25 (2s, 9H, Boc)

35 FAB-MS: 511 (M+H⁺)

Beispiel 53:

H-(D,L)-Phe(3-F)-Pro-NH-pAmb:

40 Die Verbindung wurde durch Boc-Abspaltung aus Beispiel 52 hergestellt.

¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 9,4/9,2 (2d, 4H, N-H); 8,9/8,55 (1H, NH); 8,75/8,3 (2sb, 3H, NH₃); 7,8 (sb, 2H, Ar-H); 7,45 (2d, 2H, Ar-H); 7,4 - 7,05 (m, 4H, Ar-H); 4,45 - 4,2 (m, 4H,

45 NCH₂/α-Phe/α-Pro); 3,9 - 3,3 (2H, δ-Pro); 3,2 - 2,8 (m, 2H,

66

Ar-CH₂); 2,2 - 1,8 (4H, β/γ -Pro)
 FAB-MS: 411 (M+H⁺) - (Dihydrochlorid)

Beispiel 54:

5 Boc-(D,L)-Phe(3-Cl)-Pro-NH-pAmb:

Das Hydroacetat wurde analog Beispiel 3 aus Boc-(D,L)-Phe(3-Cl)OH hergestellt;

¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 9,4 - 8,6 (4H, Amidin), 8,45/8,15 (1H, NH), 7,8 - 7,0 (9H, Aromaten-H und NH), 1,3 - 1,2 (9H, Boc)

Beispiel 55:

H-(D,L)-Phe(3-Cl)-Pro-NH-pAmb:

15 Die Spaltung der Boc-Gruppe von 54 erfolgte analog A.I.c. Man erhielt das Produkt als Dihydrochlorid.

¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 9,5 - 9,2 (4H, Amidin), 8,95 (1H, NH), 8,8/8,4 (3H, NH₃⁺), 7,9 - 7,2 (8H, Aromaten-H), 4,50 - 4,15 (4H, CH₂ und 2 x CH), 3,8 - ca. 3,3 (2H, CH₂), 3,25 - 2,95 (2H, CH₂), 2,2 - 1,5 (4H, 2 x CH₂)

Beispiel 56:

H-(D,L)-Phe(3-OH)-Pro-NH-pAmb:

25

Die Verbindung wurde durch Boc-Abspaltung aus Boc-(D,L)-Phe(3-OH)-Pro-NH-pAmb hergestellt.

¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 9,6/9,0 (mb/N-H); 8,8/8,5 (2t, 1H, NH); 8,2 (sb, N-H); 7,8 (2d, 2H, Ar-H); 7,5 (2d, 2H, Ar-H); 7,1 (m, 1H, Ar-H); 6,8 - 6,6 (m, 3H, Ar-H), 4,4 - 4,1 (m, 4H, CH₂/2 α -H); 3,8 - 3,6 (m, 2H, Pro); 3,0/2,8 (2m, 2H, CH₂); 2,1 - 1,5 (m, 4H, β/γ -Pro)

FAB-MS: 410 (M+H⁺; mp: 168°C (Zers.) - (Dihydroacetat)

35 Beispiel 57:

Boc-(D,L)-Phe(3-MeO)-Pro-NH-pAmb:

Das Hydroacetat wurde hergestellt aus Boc-(D,L)-Phe(3-MeO)OH analog Beispiel 3

40

¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 9,4 - 8,7 (4H, Amidin), 8,4/8,1 (1H, NH), 7,8 - 6,7 (9H, Aromaten-H und NH), 3,7 (3H, OCH₃, 1,3 - 1,2 (9H, Boc)

45

Beispiel 58:**H-(D,L)-Phe(3-MeO)-Pro-NH-pAmb:**

Die Spaltung der Boc-Gruppe von 57 erfolgte analog A.I.c. Man er-
5 hieilt das Produkt als Dihydrochlorid.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,55 - 9,15 (4H, Amidin), 8,9/8,7 (1H,
 NH), 8,75/8,30 (3H, NH₃⁺), 7,9 - 6,7 (8H, Aromaten-H), 4,5 - 4,1
 (4N, CH₂ und 2 x CH), 3,75/3,72 (3H, OCH₃), 3,3 - 2,9 (2H, CH₂),
 2,2 - 1,4 (4H, 2 x CH₂)

10**Beispiel 59:****Boc-(D,L)-Phe(3-PhO)-Pro-NH-pAmb:**

Die Verbindung wurde hergestellt aus Boc-(D,L)-Phe(3-PhO)OH. Man
15 erhielt das Amidin-Hydroacetat analog Beispiel 3.

Beispiel 60:**H-(D,L)-Phe(3-PhO)-Pro-NH-pAmb:**

20 Das Dihydrochlorid erhielt man durch Boc-Spaltung aus Bei-
 spielp 59.

¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 9,5 - 9,2 (4H, Amidin), 8,9/-8,2 (1H,
 NH), 8,75/8,35 (3H, NH₃⁺), 7,85 - 6,80 (8H, Aromaten-H), 4,50 -
 4,10 (4H, CH₂ und 2 x CH), 3,8 - 2,9 (4H, 2 x CH₂), 2,8 - 1,5 (4H,
25 CH₂)

Beispiel 61:**Boc-(D,L)-Phe(3-Me)-Pro-NH-pAmb:**

30 Die Verbindung wurde ausgehend von Boc-(D,L)-Phe(3-Me)-OH und H-
 Pro-p-cyano-benzylamid x HCl analog Beispiel 3 hergestellt.

¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 8/8,4/8,05 (3t, 1H, NH); 7,74 (2d, 2H,
 Ar-H); 7,45 (2d, 2H, Ar-H); 7,2 - 6,9 (m, 5H, Ar-H/NH); 4,4 - 4,2
35 (m, 4H, NCH₂/α-Pro/α-Phe); 3,7 - 3,1 (2m, 2H, δ-Pro); 2,9 - 2,7
 (2H, Ar-CH₂); 2,5 (2s, 3H, CH₃); 2,1 - 1,6 (m, 4H, β/γ-Pro); 1,25
 (2s, 9H, Boc)
 MS: 508 (M+H⁺), 408 (-Boc), 277, 247 - (Hydroacetat)

40 Beispiel 62:**H-(D,L)-Phe(3-Me)-Pro-NH-pAmb:**

Die Verbindung wurde durch Boc-Abspaltung aus Beispiel 61 herge-
 stellt.

45 MS: 408 (M+H⁺), 247, 185, 134, 93 - (Dihydroacetat)

68

Beispiel 63:

H-(D,L)-Phe(3-Ph)-Pro-NH-pAmb:

Die entsprechende Boc-geschützte Verbindung wurde analog Beispiel 3 aus Boc-(D,L)-Phe(3-Ph)OH hergestellt und anschließend analog A.I.c. zum Dihydrochlorid gespalten.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,5 - 9,2 (4H, Amidin), 8,9/ca. 8,7 (1H, NH), 8,8/8,35 (3H, NH₃⁺), 7,85 - 7,25 (13H, Aromaten-H), 4,5 - 4,15 (4H, CH₂ und 2 x CH), 3,2 - 3,00 (2H, CH₂), 2,2 - 1,4 (4H, 10 2 x CH₂)

Beispiel 64:

Boc-(D,L)-Phe(3-CF₃)-Pro-NH-pAmb:

15 Die Verbindung wurde ausgehend von Boc-(D,L)-Phe(3-CF₃)-OH und H-Pro-p-cyano-benzylamid x HCl analog Beispiel 3 hergestellt.

¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 10,0 - 9,2 (b, NH); 8,9/8,4/8,15 (3t, 1H, NH); 7,8 - 7,4 (8H, Ar-H); 7,22/7,05 (2d, 1H, NH); 4,6 - 4,2 (4H, N-CH₂/α-Pro/α-H); 3,8 - 3,4 (2H, δ-Pro); 3,1/2,8 (2H, 20 Ar-CH₂); 2,1 - 1,6 (4H, β/γ-Pro); 1,2 (2s, 9H, Boc)
MS: 562 (M+H⁺), 462 (-Boc), 247, 188, 134 - (Hydroacetat)

Beispiel 65:

25 H-(D,L)-Phe(3-CF₃)-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde durch Boc-Abspaltung aus Beispiel 64 hergestellt.

¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 9,4 (2s, 2H, NH); 9,2 (2s, 2H, NH); 30 8,9/8,8 (2t, 1H, NH); 8,8/8,6/8,4 (3sb, 3H, NH₃); 7,8 - 7,4 (8H, Ar-H); 4,42 - 4,1 (4H, N-CH₂/α-Pro/α-H); 3,8 (m 1H, δ-Pro/Ar-CH₂); 2,2 - 1,5 (4H, β/γ-Pro)
Fp: 195-7°C - (Dihydroacetat)

35 Beispiel 66:

Boc-(D,L)-Phe(2-F)-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde ausgehend von Boc-(D,L)-Phe(2-F)-OH und H-Pro-NH-pCNb x HCl analog Beispiel 3 hergestellt.

40 ¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 9,8 - 9,2 (b, N-H); 8,5/8,2 (2t, 1H, NH); 7,75 (2d, 2H, Ar-H); 7,45 (2d, 2H, Ar-H); 7,4 - 7,0 (m, 5H, Ar-H/NH); 4,6 - 4,2 (m, 4H, NCH₂/α-Phe/α-Pro); 3,6 - 3,0 (4m, 2H, δ-Pro); 2,9 - 2,7 (2m, 2H, Ar-CH₂); 2,2 - 1,7 (3m, 4H, β/γ-Pro); 1,2 (2s, 9H, Boc)

45 MS: 512 (M+H⁺), 412 (-Boc), 247, 134 - (Hydroacetat)

Beispiel 67:

H-(D,L)-Phe(2-F)-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde durch Boc-Abspaltung aus Beispiel 66 hergestellt.

¹H-NMR (d_6 -DMSO, δ in ppm): 9,4 (2s, 2H, N-H); 9,15 (2s, 2H, N-H), 8,9/8,6 (2sb, 3H, NH); 7,8 (2d, 2H, Ar-H); 7,45 (2d, 2H, Ar-H); 7,4 - 7,1 (m, 4H, Ar-H); 4,5 - 4,2 (3m, 4H, NCH₂/ α -Phe/ α -Pro); 3,6 - 3,2 (2m, 2H, δ -Pro); 3,0/2,7 (2m, 2H, Ar-CH₂); 2,2 - 1,5 (5m, 4H, β / γ -Pro)

MS 412 (M+H⁺), 247, 134 - (Dihydrochlorid)

Beispiel 68:

Boc-(D,L)-Phe(2-Cl)-Pro-NH-pAmb:

15

Das Hydroacetat wurde hergestellt aus Boc-(D,L)-Phe(2-Cl)-OH analog Beispiel 3.

Beispiel 69:

20 H-(D,L)-Phe(2-Cl)-Pro-NH-pAmb:

Das Dihydrochlorid erhielt man aus Beispiel 68 analog A.I.c.

¹H-NMR (d_6 -DMSO, δ in ppm): 9,5 - 9,2 (4H, Amidin), 8,9/8,7 (1H, NH); 8,85/8,45 (3H, NH₃⁺), 7,9 - 7,2 (8H, Aromaten-H), 4,5 - 4,1 (4H, CH₂ und 2 x CH), 3,8 - 3,0 (4H, 2 x CH₂), 2,2 - 1,4 (4H, 2 x CH₂)

Beispiel 70:

Boc-(D,L)-Phe(2-OH)-Pro-NH-pAmb:

30

Die Verbindung wurde ausgehend von Boc-(D,L)-Phe(2-OH)-OH und H-Pro-p-cyano-benzylamid x HCl analog Beispiel 3 hergestellt.

¹H-NMR (d_6 -DMSO, δ in ppm): 8,4/8,0 (2t, 1H, NH); 7,7 (2d, 2H, Ar-H); 7,4 (2d, 2H, Ar-H); 7,2/7,15 (2d, 1H, NH); 7,0 - 6,6 (4H, Ar-H); 4,45 - 4,2 (m, 4H, H-CH₂/ α -Pro/ α -H); 3,8 - 3,2 (2H, δ -Pro); 3,0/2,8 (2m, 2H, Ar-CH₂); 2,1 - 1,6 (4H, β / γ -Pro); 1,2 (2s, 9H, Boc)

MS: 510 (M+H⁺), 410 (-Boc), 247, 134 - (Hydroacetat)

40 Beispiel 71:

H-(D,L)-Phe(2-OH)-Pro-NH-pAmb

Die Verbindung wurde durch Boc-Abspaltung aus Beispiel 70 hergestellt.

¹H-NMR (d_6 -DMSO, δ in ppm): 9,4 - 9,0 (b, NH); 8,85/8,5 (2t, 1H, NH); 7,8 (2d, 2H, Ar-H); 7,5 (2d, 2H, Ar-H); 7,2 - 6,7 (4H, Ar-H); 4,4 - 3,7 (m, 4H, N-CH₂/ α -Pro/ α -H); 3,4 - 3,2 (2H, δ -Pro);

70

3,1 - 2,75 (2H, Ar-CH₂); 2,1 - 1,4 (4H, β/γ -Pro)
 MS: 410 (M+H⁺), 369, 277, 247 - (Dihydroacetat)

Beispiel 72:

5 Boc-(D,L)-Phe(2-MeO)-Pro-NH-pAmb:

Das Hydroacetat erhielt man aus Boc-(D,L)-Phe(2-MeO)OH analog Beispiel 3.

10 Beispiel 73:

H-(D,L)-Phe(2-MeO)-Pro-NH-pAmb:

Das Dihydrochlorid erhielt man aus Beispiel 72 analog A.I.c.

¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 9,55 - 9,25 (4H, Amidin), 8,90/8,65

(1H, NH); 8,7/8,2 (3H, NH₃⁺), 7,9 - 6,8 (8H, Aromaten-H), 4,5 -

15 4,1 (4H, CH₂ und 2 x CH), 3,80 (3H, OCH₃), ~3,8 - 3,3 (2H, CH₂), 3,2 - 2,6 (2H, CH₂), 2,2 - 1,4 (4H, 2 x CH₂)

Beispiel 74:

Boc-(D,L)-Phe(2-Me)-Pro-NH-pAmb:

20

Die Verbindung wurde ausgehend von Boc-(D,L)-Phe(2-Me)-OH und H-Pro-p-cyano-benzylamid x HCl analog Beispiel 3 hergestellt.

¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 8,4/8,05 (2t, 1H, NH); 7,75 (2d, 2H, Ar-H); 7,4 (2d, 2H, Ar-H); 7,2 - 7,0 (m, 5H, Ar-H)/NH); 4,6 - 4,2

25 (m, 4H, CH₂/2 α -H); 3,7 - 3,55 (2m, 2H, δ -Pro); 3,0 - 2,6 (m, 2H, CH₂); 2,3 (2s, 3H, CH₃); 2,2 - 1,6 (m, 4H, β/γ -Pro); 1,35 - 1,2 (1s, 9H, Boc)

FAB-MS: 508 (M+H⁺) - (Hydroacetat)

30 Beispiel 75:

H-(D,L)-Phe(2-Me)-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde durch Boc-Abspaltung aus Beispiel 74 hergestellt.

35 ¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 9,35 (s, 2H, N-H); 9,05 (s, 2H, N-H); 8,8/8,5 (2t, 1H, NH); 7,8/7,75 (2d, 2H, Ar-H); 7,5/7,45 (2d, 2H, Ar-H); 7,2 - 7,0 (m, 4H, Ar-H); 4,4 - 4,2 (3m, 4H, CH₂/2 α -H); 3,6/3,3 (2m, 2H, δ -Pro); 3,1/3,0 (2m, 2H, CH₂); 2,38 (m, 3H, CH₃); 2,2 - 1,3 (4H, β/γ -Pro)

40 MS: 408 (M+H⁺), 247, 185, 134 - (Dihydrochlorid)

Beispiel 76:

Boc-(D,L)-Phe(2-iPr)-Pro-NH-pAmb:

45 Das Hydroacetat wurde hergestellt aus Boc-(D,L)-Phe(2-iPr)OH analog Beispiel 3.

71

Beispiel 77:**H-(D,L)-Phe(2-iPr)-Pro-NH-pAmb:**

Das Dihydrochlorid erhielt man aus Beispiel 76 analog A.I.c.

5 Fp: 220-221°C**Beispiel 78:****Boc-(D,L)-Phe(2-Ph)-Pro-NH-pAmb:****10 Das Hydroacetat wurde hergestellt aus Boc-(D,L)-Phe(2-Ph)OH analog Beispiel 3.****Beispiel 79:****H-(D,L)-Phe(2-Ph)-Pro-NH-pAmb:****15**

Das Dihydrochlorid erhielt man aus Beispiel 78 analog A.I.c.

1H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,5 - 9,2 (4H, Amidin), 8,85/8,67 (1H, NH), 8,6/8,2 (3H, NH₃⁺), 7,85 - 7,15 (13H, Aromaten-H), 4,4 - 3,0 (8H, 3 x CH₂ und 2 x CH), 2,2 - 1,4 (4H, 2 x CH₂)**Beispiel 80:****Boc-(D,L)-Phe(3,4-(F)₂)-Pro-NH-pAmb:****25 Das Hydroacetat wurde hergestellt aus Boc-(D,L)-Phe(3,4-(F)₂)OH (J. Med. Chem. 1967, 10, 64) analog Beispiel 3; weiße Kristalle; Fp: 110-114°C; FAB-MS: 530 (M+H⁺)****30 Beispiel 81: .****H-(D,L)-Phe(3,4-(F)₂)-Pro-NH-pAmb:**

Das Dihydrochlorid erhielt man aus Beispiel 80 durch Boc-Abspaltung analog A.I.c.; weiße Kristalle; Fp: 190-195°C (Zersetzung);

35 FAB-MS: 430 (M+H⁺)**Beispiel 82:****Boc-(D,L)-Phe(3,4-(Cl)₂)-Pro-NH-pAmb:****40 Das Hydroacetat erhielt man durch Umsetzung von Boc-(D,L)-Phe(3,4-(Cl)₂)-OH (Int. J. Pept. Protein Res. 1987, 30, 13) analog Beispiel 3; weiße Kristalle; Fp: 135-138°C; FAB-MS: 562 (M+H⁺)**

72

Beispiel 83:

H-(D,L)-Phe(3,4-(Cl)₂)-Pro-NH-pAmb:

Das Dihydrochlorid erhielt man aus Beispiel 82 durch Boc-Abspaltung analog A.I.c.; weiße Kristalle; Fp: 208-212°C;
 5 FAB-MS: 462 (M+H⁺)

Beispiel 84:

Boc-(D,L)-Phe(3-Cl-4-MeO)-Pro-NH-pAmb:

10

Das Hydroacetat wurde hergestellt aus Boc-(D,L)-Phe(3-Cl-4-MeO)OH analog Beispiel 3.

Beispiel 85:

15 H-(D,L)-Phe(3-Cl-4-MeO)-Pro-NH-pAmb:

Das Dihydrochlorid erhielt man aus Beispiel 84 durch Boc-Abspaltung analog A.I.c.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,58 - 9,30 (4H, Amidin), 8,98/8,85
 20 (1H, NH), 8,8/8,35 (3H, NH₃⁺), 7,9-7,0 (7H, Aromaten-H), 4,50 -
 4,20 (4H, CH₂ und 2 x CH), 3,85/3,82 (3H, OCH₃), 3,2 - 2,9 (2H,
 CH₂), 2,2 - 1,5 (4H, 2 x CH₂)

Beispiel 86:

25 Boc-(D,L)-Phe(3-Cl, 4-OEt)-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde ausgehend von Boc-(D,L)-Phe(3-Cl, 4-OEt)-OH und H-Pro-p-cyano-benzylamid x HCl analog Beispiel 3 als Hydroacetat hergestellt.

30 FAB-MS: 573 (M+H⁺)

Beispiel 87:

H-(D,L)-Phe(3-Cl, 4-OEt)-Pro-NH-pAmb:

35 Die Verbindung wurde durch Boc-Abspaltung aus Beispiel 86 als Dihydrochlorid hergestellt.

¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 9,4 (d, 2H, NH); 9,2 (d, 2H, NH);
 8,9/8,7 (2t, 1H, NH); 8,4 - 8,2 (b, 3H, NH₃⁺); 7,8 (2d, 2H, Ar-H);
 7,45 (2d, 2H, Ar-H); 7,3 (m, 1H, Ar-H); 7,2/7,0 (2H, Ar-H); 4,5 -
 40 4,2 (4H, N-CH₂/α-Pro/α-Phe); 4,1 (m, 2H, OCH₂); 3,7 - 3,1 (m, 2H,
 δ-Pro); 3,1 - 2,7 (m, 1H, Ar-CH₂); 2,2 - 1,6 (m, 4H, β/γ-Pro); 1,35
 (q, 3H, CH₃)
 MS: 472 (M+H⁺), 247, 134; 70

Beispiel 88:

H-(D,L)-Phe(3,4-(MeO)₂)-Pro-NH-pAmb:

Die entsprechende Boc-geschützte Verbindung wurde analog Beispiel 3 aus Boc-(D,L)-Phe(3,4-(MeO)₂)OH hergestellt und anschließend analog A.I.c. zum Dihydrochlorid gespalten.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,55 - 9,25 (4H, Amidin), 8,95/ca. 8,8 (1H, NH), 8,8/8,35 (3H, NH₃⁺), 7,9 - 6,7 (7H, Aromaten-H), 4,50 - 4,15 (4H, CH₂ und 2 x CH), 3,75 - 3,68 (6H, 2 x OCH₃), 3,2 - 2,8 (2H, CH₂, 2,2 - 1,4 (4H, 2 x CH₂)

Beispiel 89:

Boc-(D,L)-Phe(3,4-(Me)₂)-Pro-NH-pAmb:

15 Das Hydroacetat wurde hergestellt aus Boc-(D,L)-Phe(3,4-(Me)₂)OH analog Beispiel 3; weiße Kristalle; Fp: 108-112°C; FAB-MS: 522 (M+H⁺)

Beispiel 90:

20 H-(D,L)-Phe(3,4-(Me)₂)-Pro-NH-pAmb:

Das Dihydrochlorid erhielt man aus Beispiel 89 durch Boc-Abspaltung analog A.I.C.; weiße Kristalle; Fp: 195-200°C; FAB-MS: 422 (M+H⁺)

25

Beispiel 91:

Boc-(D,L)-Phe(3-Me-4-iPr)-Pro-NH-pAmb:

Das Hydroacetat wurde hergestellt aus Boc-(D,L)-Phe(3-Me-4-iPr)OH analog Beispiel 3.

Beispiel 92:

H-(D,L)-Phe(3-Me-4-iPr)-Pro-NH-pAmb:

35 Das Dihydrochlorid erhielt man aus Beispiel 91 durch Boc-Abspaltung analog A.I.c.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,5 - 9,2 (4H, Amidin), 8,9/9,6 (1H, NH), 8,85/8,40 (3H, NH₃⁺), 7,9 - 6,85 (7H, Aromaten-H), 4,5 - 4,0 (4H, CH₂ und 2 x CH), 3,2 - 2,9 (2H, CH₂), 2,32/2,30 (3H, CH₃), 2,2 - 1,4 (4H, 2 x CH₂), 1,2 - 1,1 (6H, 2 x CH₃)

Beispiel 93:

Boc-(D,L)-Phe(2,3-(MeO)₂)-Pro-NH-pAmb:

45 Das Hydroacetat wurde hergestellt aus Boc-(D,L)-Phe(2,3-(MeO)₂)OH analog Beispiel 3.

74

Beispiel 94:

H-(D,L)-Phe(2,3-(MeO)₂)-Pro-NH-pAmb:

Das Dihydrochlorid erhielt man aus Beispiel 93 durch Boc-Abspaltung analog A.I.c.

Das 1,3:1-Diastereomerengemisch zeigte einen Schmelzbereich von 138-140°C (Zersetzung).

Beispiel 95:

10 Boc-(D,L)-Phe(2,5-(MeO)₂)-Pro-NH-pAmb:

Das Hydroacetat wurde hergestellt aus Boc-(D,L)-Phe(2,5-(MeO)₂)OH analog Beispiel 3.

15 Beispiel 96:

H-(D,L)-Phe(2,5-(MeO)₂)-Pro-NH-pAmb:

Das Dihydrochlorid erhielt man aus Beispiel 95 durch Boc-Abspaltung analog A.I.c.

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,55 - 9,25 (4H, Amidin), 8,95/ca. 8,7 (1H, NH), 8,7/8,2 (3H, NH₃⁺), 7,9 - 7,4 und 7,0 - 6,7 (7H, Aromaten-H), 4,50 - 4,1 (4H, CH₂ und 2 x CH), 3,8/3,7 (6H, 2 x OCH₃), 3,25 - 2,65 (2H, CH₂), 2,2 - 1,5 (4H, 2 x CH₂)

25 Beispiel 97:

Boc-(D,L)-Phe(3,5-(MeO)₂)-Pro-NH-pAmb:

Das Hydroacetat wurde hergestellt aus Boc-(D,L)-Phe(3,5-(MeO)₂)OH analog Beispiel 3.

30

Beispiel 98:

H-(D,L)-Phe(3,5-(MeO)₂)-Pro-NH-pAmb:

Das Dihydrochlorid erhielt man aus Beispiel 97 durch Boc-Abspaltung analog A.I.c.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,5 - 9,2 (4H, Amidin), 8,95/ca. 8,7 (1H, NH), 8,7/8,3 (3H, NH₃⁺), 7,85 - 7,40 und 6,60 - 6,35 (7H, Aromaten-H), 4,50 - 4,15 (4H, CH₂ und 2 x CH), 3,75/3,72 (6H, 2 x OCH₃), 3,2 - 2,8 (2H, CH₂), 2,2 - 1,4 (4H, 2 x CH₂)

40

Beispiel 99:

Boc-(D,L)-Phe(3,4,5-(MeO)₃)-Pro-NH-pAmb:

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 3, wobei das Edukt **45** Boc-(D,L)-Phe(3,4,5-(MeO)₃)OH durch Alkylierung von Benzophenonimlycinester mit Trimethoxybenzylchlorid, anschließender Boc-

75

Schutzgruppeneinführung und Esterverseifung hergestellt wurde.
Fp: 109-121°C (Dihydroacetat)

Beispiel 100:

5 H-(D,L)-Phe(3,4,5-(MeO)₃-Pro-NH-pAmb

Die Darstellung erfolgte aus Beispiel 99.
Fp: 180-239°C (Dihydrochlorid)

10 Beispiel 101:

Boc-(D,L)-Phe(2,4,6-(Me)₃-Pro-NH-pAmb:

Das Hydroacetat wurde hergestellt aus Boc-(D,L)-Phe(2,4,6-(Me)₃)OH
analog Beispiel 3.

15

Beispiel 102:

H-(D,L)-Phe(2,4,6-(Me)₃-Pro-NH-Amb:

Das Dihydrochlorid erhielt man aus Beispiel 101 durch Boc-Abspaltung
20 analog A.I.c.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,5 - 9,15 (4H, Amidin), 8,85/ca. 8,7
(1H, NH), 8,8/8,5 (3H, NH₃⁺), 7,9 - 7,4 und 6,9 - 6,75 (6H, Aromaten-H), 4,5 - 4,0 (4H, CH₂ und 2 x CH), ca. 3,7 - 3,3 (2H, CH₂),
3,2 - 3,0 (2H, CH₂), 2,25 - 2,10 (6H, 3 x CH₃), ca. 2,1 - 1,4 (4H,
25 2 x CH₂)

Beispiel 103:

Boc-(D)-α-Nal-Pro-NH-pAmb:

30 Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 3.

Fp: 136-178°C (Hydroacetat)

Beispiel 104:

H-(D)-α-Nal-Pro-NH-pAmb:

35

Die Darstellung erfolgte aus Beispiel 103.

Fp: 228 - 234°C (Dihydrochlorid)

Beispiel 105:

40 H-(D)-β-Nal-Pro-NH-pAmb:

Die Darstellung erfolgte aus Boc-(D)-β-Nal-Pro-NH-pAmb durch Boc-Abspaltung; Fp: 223-229°C (Dihydrochlorid)

45

Beispiel 106:

Boc-(D,L)- α -Ngl-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde ausgehend von Boc-(D,L)- α -Ngl-OH und H-Pro-
 5 p-cyano-benzylamid x HCl analog Beispiel 3 hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ in ppm): 10,0 (b, NH); 8,7/8,5 (2t, 1H, NH);
 8,3 - 7,3 (12H, Ar-H/NH); 6,2/6,1 (2d, 1H, α -Ngl); 4,4 (3H,
 N-CH₂/ α -Pro); 3,8 - 2,8 (2H, δ -Pro); 2,2 - 1,7 (4H, β/γ -Pro); 1,3
 (2s, 9H, Boc)

10 MS: 530 (M+H⁺), 430 (-Boc), 247, 134; mp: 183-5°C (Zers.) - (Hydroacetat)

Beispiel 107:

H-(D,L)- α -Ngl-Pro-NH-pAmb:

15

Die Verbindung wurde durch Boc-Abspaltung aus Beispiel 106 herge-
 stellt.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ in ppm): 9,5/9,3 (2d, 4H, NH); 9,0/8,8 (2t, 1H,
 NH); 8,7 (b, 3H, NH₃); 8,4 (m, 1H, Ar-H); 8,1 (2d, 2H, Ar-H); 7,9
 20 (2d, 2H, Ar-H); 7,7 - 7,7 (6H, Ar-H); 6,25/6,18 (2s, 1H, α -Ngl);
 4,6 - 4,35 (m, 3H, N-CH₂/ α -Pro); 3,85/3,6/3,4 (3m, 2H, δ -Pro); 2,2
 - 1,6 (4H, β/γ -Pro)
 MS: 430 (M+H⁺), 3,69, 277 - (Dihydrochlorid)

25 Beispiel 108:

Boc-(D,L)- β -Ngl-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde ausgehend von Boc-(D,L)- β -Ngl-OH und H-Pro-
 p-cyano-benzylamid x HCl analog Beispiel 3 hergestellt.

30

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ in ppm): 9,8 - 9,2 (b, NH); 8,6/8,4 (2sb, 1H,
 NH); 8,0 - 7,75 (6H, Ar-H); 7,6 - 7,5 (5H, Ar-H); 7,35/7,18 (2sb,
 1H, NH); 5,6/5,45/5,35 (3sb, 1H, α -Ngl); 4,4 (3H, N-CH₂/ α -Pro);
 3,9/3,7 (2sb, 1H, δ -Pro); 3,2 (sb, 1H, δ -Pro); 2,2 - 1,85 (4H,
 β/γ -Pro); 1,4 (2s, 9H, Boc)

35 MS: 530 (M+H⁺), 430 (-Boc), 2,47, 185, 134; Fp. 183-5°C (Zers.) -
 (Hydroacetat)

Beispiel 109:

40 H-(D,L)- β -Ngl-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde durch Boc-Abspaltung aus Beispiel 108 als
 Dihydroacetat hergestellt.

45 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ in ppm): 9,6 - 9,0 (b, NH); 8,75/8,6 2t, 1H,
 NH); 8,0 - 7,8 (6H, Ar-H); 7,6 - 7,4 (m, 5H, Ar-H); 5,2 (s, 1H,
 α -Ngl); 4,5 - 4,3 (m, 3H, N-CH₂/ α -Pro); 3,9 - 3,0 (2H, δ -Pro); 2,2

77

- 1,7 (4H, β/γ -Pro)
 MS: 430 ($M+H^+$), 247

Beispiel 110:

5 H-(D,L)-1-Tic-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde ausgehend von Beispiel 255 durch Boc-Abspaltung als Dihydroacetat hergestellt.

10 1H -NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 9,4/9,0 (2sb, 4H, NH); 8,7 (b, 1H, NH); 7,75 (2d, 2H, Ar-H); 7,45 (2d, 2H, Ar-H); 7,4 - 6,8 (4H, Ar-H); 5,2 (2s, 1H, α -Tic); 4,8 - 4,4 (3H, N-CH₂/ α -Pro); 3,6 - 3,2 (4H, Ar-CH₂/ δ -Pro); 3,0 - 2,7 (2H, N-CH₂); 2,2 - 1,8 (4H, β/γ -Pro)

15 Beispiel 111:

Boc-(D)-3-Tic-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde ausgehend von Boc-(D)-3-Tic-PH und H-Pro-p-cyano-benzylamid x HCl analog Beispiel 3 hergestellt.

20

1H -NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 8,44/8,2 (2sb, 1H, NH); 7,8/7,65 (2d, 2H, Ar-H); 7,5 (2d, 2H, Ar-H); 7,4/7,2 (m, 4H, Ar-H); 4,8 - 4,6 (m, 2H, CH₂); 4,4 - 4,2 (m, 4H, CH₂/2 α -H); 3,62 (m, 2H, Pro); 3,1 - 2,6 (m, 2H, CH₂-Ph); 2,2 - 1,75 (m, 4H, Pro); 1,3 (2s, 9H,

25 Boc)

MS: 506 ($M+H^+$); 406 (-Boc); Fp: 143°C - (Hydroacetat)

Beispiel 112:

H-(D)-3-Tic-Pro-NH-pAmb:

30

Die Verbindung wurde durch Boc-Abspaltung aus Beispiel 111 hergestellt.

FAB-MS: 406 ($M+H^+$): Fp: 204°C - (Dihydroacetat)

35 Beispiel 113:

1-Icc-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde ausgehend von 1-Icc-OH und H-Pro-p-cyano-benzylamid x HCl analog Beispiel 3 hergestellt.

40 FAB-MS: 402 ($M+H^+$)

Boc-(D,L)-2-Tgl-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde als Hydroacetat ausgehend von **45** Boc-(D,L)-2-Tgl-OH und H-Pro-p-cyano-benzylamid x HCl analog Beispiel 3 hergestellt.

1H -NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 8,6(8,4 (2t, 1H, NH); 7,75 (2d, 2H,

78

Ar-H); 7,45 - 6,9 (6H, Ar-H); 5,7 - 5,4 (1H, α -Tgl); 4,4 (m, 3H, N-CH₂/ α -Pro); 3,8 - 3,2 (2H, δ -Pro); 2,1 - 1,7 (4H, β/γ -Pro); 1,35 (2s, 9H, Boc)
MS: 486 (M+H⁺), 386 (-Boc), 247, 185, 134

5

Beispiel 115:

H-(D,L)-2-Tgl-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde durch Boc-Abspaltung aus Beispiel 114 hergestellt.

¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 9,4/9,2 (2sb, 4H, NH); 8,9/8,75 (2t, 1H, NH); (sb, 3H, NH); 7,8 (2d, 2H, Ar-H); 7,62 (2d, 2H, Ar-H); 7,5 (2d, 2H, Ar-H); 7,4, sb, 1H, Ar-H; 7,1 (m, 1H, Ar-H); 5,65/5,6 (2s, 1H, α -Tgl); 4,5 - 4,4 (m, 3H, N-CH₂/ α -Pro); 3,95 - 15 3,75 (2m, 1H, δ -Pro); 3,2/3,0 (2dd, 1H, δ -Pro); 2,2 - 2,0 (1H, β -Pro); 1,9 - 1,7 (3H, β/γ -Pro)

FAB-MS: 386 (M+H⁺) - (Dihydroacetat)

Beispiel 116:

20 Boc-(D)-2-Tal-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde ausgehend von Boc-(D)-2-Tal-OH und H-Pro-p-cyano-benzylamid x HCl analog Beispiel 3 hergestellt.

25 ¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 8,85/8,15 (2t, 1H, NH); 7,75 (2d, 2H, Ar-H); 7,45 (2d, 2H, Ar-H); 7,35 (d, 1H, Ar-H); 7,25 (sb, 1H, Ar-H); 7,0 - 6,7 (2H, Ar-H); 4,82 - 4,3 (4H, N-CH₂/ α -Pro/ α -Tal); 4,05/3,6 (2m, 1H, δ -Pro); 3,5 - 2,9 (m, 3H, Ar-CH₂/ δ -Pro); 2,2 - 1,7 (4H, β/γ -Pro); 1,25 (2s, 9H, Boc)

30 MS: 500 (M+H⁺), 400 (-Boc), 247, 134 - (Hydroacetat)

Beispiel 117:

H-(D)-2-Tal-Pro-NH-pAmb:

35 Die Verbindung wurde durch Boc-Abspaltung aus Beispiel 116 hergestellt.

¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 9,4 - 9,0 (4H, NH); 8,85 (b, 3H, NH₃); 7,8 (d, 2H, Ar-H); 7,5 (d, 2H, Ar-H); 7,45 (d, 1H, Ar-H); 7,0 (dd(s, 2H, Ar-H); 4,4 - 4,15 (4H, N-CH₂/ α -Pro/ α -Tal); 3,8 - 2,9

40 (3H, Ar-CH/ δ -Pro); 2,8 (dd, Ar-H); 1,8 (m, 2H, β -Pro); 1,75 - 1,55 (2m, 2H, γ -Pro)

FAB-MS: 400 (M+H⁺) - (Dihydroacetat)

Beispiel 118:

Boc-(D)-Phg-Pro-NH-pAmb:

Das Hydroacetat wurde hergestellt aus Boc-(D)-Phg-OH analog Beispiel 3.

Beispiel 119:

H-(D)-Phg-Pro-NH-pAmb:

10 Das Dihydrochlorid erhielt man aus Beispiel 118.

¹H-NMR (d_6 -DMSO, δ in ppm): 9,6 - 9,3 (4H, Amidin); 9,1 - 8,7 (4H, NH und NH_2^+); 8,0 - 7,3 (9H, Aromaten-H); 5,4 (1H, CH); 4,6 - 4,3 (3H, CH_2 und CH); 3,1 - 2,7 (2H, CH_2); 2,2 - 1,6 (4H, 2 x CH_2)

15 Beispiel 120:

Boc-(D,L)-Phg(4-MeO)-Pro-NH-pAmb:

Das Hydroacetat wurde hergestellt aus Boc-(D,L)-Phg(4-MeO)OH analog Beispiel 3.

20

Beispiel 121:

H-(D,L)-Phg(4-MeO)-Pro-NH-pAmb:

Das Dihydrochlorid erhielt man aus Beispiel 120.

25 ¹H-NMR (d_6 -DMSO, δ in ppm): 9,6 - 9,3 (4H, Amidin), 9,0(8,9 (1H, NH); 8,8/8,6 (3H, NH_3^+); 7,9 - 7,8 und 7,55 - 7,45 und 7,05 - 6,90 (8H, Aromaten-H); 5,3 (1H, CH); 4,5 - 4,3 (3H, CH_2 und CH); 3,75 (3H, OCH_3); 2,2 - 1,6 (4H, 2 x CH_2)

30 Beispiel 122:

Boc(D)-Chg-Pro-NH-pAmb:

a) 8 g (31,1 mMol) Boc-(D)-Chg-OH, 9,88 g (37,3 mMol) H-Pro-p-cyanobenzylamid x HCl, 32 ml (186,54 mMol) DIPEA und 108 ml

35 PPA (50%ig in Essigester) wurden bei 0°C in einem Kolben vereinigt und 18 h bei 0°C - RT gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch in Essigester verdünnt und mit 20%iger NaHSO₄-Lsg. (5x), 5%iger NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. extrahiert. Nach Trocknen und Einengen der organischen Lösung verblieben 13,8 g reines Boc(D)-Chg-Pro-p-cyano-benzylamid..

b) 13,8 g Boc(D)-Chg-Pro-p-cyano-benzylamid wurden in 113 ml Pyridin und 53 ml TEA gelöst. Die Lösung wurde mit H₂S-Gas gesättigt und über Nacht bei RT stehen gelassen. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch zunächst mit Stickstoff gespült und dann auf 1 l 5%ige Zitronensäurelösung gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat

45

80

mit Essigester extrahiert (3x). Der Niederschlag wurde hierauf in Essigester gelöst und mit den organischen Extrakten vereinigt. Die vereinigten Phasen wurden mit 5%iger Zitronensäure gewaschen, mit NaSO₄ getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde in der Folgereaktion ohne weitere Reinigung eingesetzt.

- c) Das rohe Thioamid wurde in 120 ml Aceton und 21 ml Mel gelöst und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockene eingeengt und der Rückstand bei 48 ml MeOH gelöst. Nach Zugabe von 48 ml einer methanolischen Ammoniumacetatlösung (10%ig) wurde die Lösung 18 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung des Amidins wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in DCM aufgenommen, der Niederschlag abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Man erhielt 24,6 g des Rohproduktes. Dieses wurde mittels einer Reversed-Phase HPLC-Chromatographie gereinigt. Ausbeute 7 g - (Hydroacetat)
- ¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 9,6 - 9,2 (b, N-H); 8,7/8,1 (2t, 1H, NH); 7,75 (2d, 2H, Ar-H); 7,45 (2d, 2H, Ar-H); 7,0/6,9 (2d, 1H, NH); 4,4 (m, 3H, CH₂/α-Pro); 4,0 (t, 1H, α-Chg); 3,6 - 3,0 (2H, γ-Pro); 2,1 - 1,5 (m, 11H, β,γ-Pro/Ch₂); 1,4/1,3 (2s, 9H, Boc); 1,1 - 0,9 (m, 4H)
- MS: 486 (M+H⁺), 386 (-Boc), 247, 134

Beispiel 123:
H-(D)-Chg-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde durch Boc-Abspaltung aus Beispiel 122 hergestellt.

¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 9,4 - 9,0 (b, NH); 8,9 (t, 1H, NH); 8,4 (b, NH); 7,8 (d, 2H, Ar-H); 7,5 (d, 2H, Ar-H); 4,4 (m, 3H, N-CH₂/α-Pro); 3,9 - 3,6 (2m, 2H, α-Pro); 3,8 (d, 1H, α-Pro); 2,0 - 1,5 (m, 10H, Ch/β/γ-Pro); 1,2 - 1,0 (m, 4H, Ch)

MS: 386 (M+H⁺), 247, 185; mp: 133°C - (Dihydrochlorid)

Beispiel 124:
EtOOC-(D)-Chg-Pro-NH-pAmb:

Zunächst wurde aus Boc-(D)-Chg-OH und H-Pro-p-cyanobenzylamid x HCl analog Beispiel 3 H-(D)-Chg-Pro-p-cyanobenzylamid x HCl hergestellt.

Dann wurden 2,5 g (6,17 mMol) H-(D)-Chg-Pro-p-cyanobenzylamid x HCl, 2,33 ml (13,58 mMol) DIPEA, 0,075 g (0,617 mMol) DMAP und

0,652 ml Chlorameisensäureethylester in Folge zu 25 ml DCM bei RT gegeben und die Reaktionslösung 18 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit DCM verdünnt, mit 20%iger NaHSO₄-

81

Lösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Rohausbeute von EtOOC-H-(D)-Chg-Pro-p-cyanobenzylamid: 2,51 g. Die so erhaltene Zwischenstufe wurde analog A.III.1. in das entsprechende Amidin überführt. Das Rohprodukt wurde mittels Reversed-Phase HPLC Chromatographie gereinigt (Acetonitril/Wasser). Ausbeute: 0,483 g.

¹H-NMR (d_6 -DMSO, δ in ppm): 8,7/8,1 (2t, 1H, NH); 7,8 (2d, 2H, Ar-H); 7,4 (2d, 2H, Ar-H); 7,4 (2d, 2H, Ar-H); 7,39/7,3 (2d, 1H, NH); 4,9/4,4 (2m, 3H, CH_2/α -Pro); 4,0 (2t, 1H, α -Chg); 3,8 (t, 2H, OCH_2); 3,7 - 3,3 (3m, 2H, δ -Pro); 2,1 (m, 1H, β -Pro); 1,9 - 1,5 (m, 11H, $CH_2/\beta/\gamma$ -Pro); 1,2 - 0,9 (m, 9H, CH_2/CH_3)
MS: 458 (M+H⁺), 247, 134, 70 - (Hydroacetat)

Beispiel 125:

HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde durch t-Butylesterspaltung aus Beispiel 126 hergestellt.

¹H-NMR (d_6 -DMSO, δ in ppm): 8,5/8,3 (2t, 1H, NH); 7,8 (2d, 2H, Ar-H); 7,6/7,45 (2d, 2H, Ar-H); 4,4 - 4,2 (m, 3H, N-CH₂/ α -Pro); 4,1 (m, 1H, α -Chg); 3,8 - 3,2 (4H, HOOCCH₂/ δ -Pro); 2,1 - 1,4 (m, 11H); 1,2 - 0,9 (m, 4H)
MS: 444 (M+H⁺), 386, 247 - (Hydrochlorid)

Beispiel 126:

tBuOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde analog der tert.-Butylestervorstufe von Beispiel 246 hergestellt.

¹H-NMR (d_6 -DMSO, δ in ppm): 8,4 (t, 1H, NH); 7,75 (d, 2H, Ar-H); 7,4 (d, 2H, Ar-H); 4,4 (m, 4H, N-CH₂/ α -Pro/ α -Chg); 3,8 - 2,9 (4H, HOOCCH₂/ δ -Pro); 2,1 - 0,9 (m, 15H); 1,3 (s, 9H, tBu)
MS: 500 (M+H⁺), 444, 247, 170 - (Hydroacetat)

Beispiel 127:

Boc-(D)-Cha-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung 127 wurde analog Beispiel 3 synthetisiert.

¹H-NMR (d_6 -DMSO, δ in ppm): 9,4 (b, 4H, NH); 8,8/8,15 (2t, 1H, NH); 7,75 (2d, 2H, Ar-H); 7,45 (2d, 2H, Ar-H); 7,05 (d, 1H, NH); 4,8/4,35 (d/m, 3H, N-CH₂/ α -Pro/ α -Chg); 3,75/3,5 - 3,2 (2H, α -Pro); 2,1 - 1,85 (4H, β/γ -Pro); 1,7 - 1,3 (m, 6H); 1,3 (2d, 9H, Boc); 1,4 - 0,9 (m, 7H)
MS: 500 (M+H⁺), 400 (-Boc), 247, 134; Fp: 125 - 7°C (Hydroacetat)

Beispiel 128:

Me-(D)-Cha-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde durch Cbz-Abspaltung aus Beispiel 129 synthetisiert.

¹H-NMR (d_6 -DMSO, δ in ppm): 9,3/8,9 (2s, 4H, NH); 8,85/8,8 (2sb, 2H, NH); 8,7 (t, 1H, NH); 7,8 (2d, 2H, Ar-H); 7,5 (2d, 2H, Ar-H); 4,4 (m, 3H, N-CH₂/α-Pro); 4,25 (db, 1H; α-Chg); 3,9/3,4 (2m, 2H, δ-Pro); 2,5 (s, 3H, NCH₃); 2,2 (m, 1H, β-Pro); 2,5 (s, 3H, NCH₃); 10 2,2 (m, 1H, β-Pro); 2,0 - 1,8 (m, 4H); 1,8 - 1,5 (m, 6H); 1,4 - 0,9 (6H)

MS: 414 (M+H⁺), 247, 140 - (Hydroacetat)

Beispiel 129:

15 Me-(Z)-(D)-Cha-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde ausgehend von Me-(Z)-(D)-Cha-OH und H-Pro-p-cyanobenzylamid x HCl analog Beispiel 3 hergestellt.

¹H-NMR (d_6 -DMSO, δ in ppm): 9,8 - 9,2 (b, 4H, NH); 8,8/8,5 (2t, 20 1H, NH); 7,8 (2d, 2H, Ar-H); 7,5 (2d, Ar-H); 7,4 (m, 5H, Ph-H); 5,2 - 5,0 (2H, OCH₂); 4,95 - 4,5 (1H, α-Pro); 4,4 (m, 3H, N-CH₂/α-Cha); 3,6 - 3,0 (2H, δ-Pro); 2,82/2,75/2,7 (3s, 3H, NCH₃); 2,1 (m, 1H, β-Pro); 1,9 - 1,4 (m, 11H, β/γ-Pro/CH₂); 1,2 - 0,8 (m, 5H)

25 FAB-MS: 548 (M+H⁺) - (Hydroacetat)

Beispiel 130:

N,N-Me-(D)-Cha-Pro-NH-pAmb:

30 Die Verbindung wurde ausgehend von N,N-Dimethylcyclohexylalanin und H-Pro-p-cyanobenzylamid x HCl analog Beispiel 3 synthetisiert.

¹H-NMR (d_6 -DMSO, δ in ppm): 8,8/8,4 (2t, 1H, NH); 7,8 (2d, 2H, Ar-H); 7,45 (2d, 2H, Ar-H); 4,45 - 4,3 (d/m, 3H, N-CH₂/α-Pro); 3,9 35 (m, 1H, α-Cha); 3,6 - 3,2 (2H, δ-Pro); 2,2 (2s, 6H, NCH₃); 2,1 - 1,5 (m, 13H); 1,3 - 0,8 (m, 4H)

FAB-MS: 428 (M+H⁺) - (Hydroacetat)

Beispiel 131:

40 Boc-(D)-Trp(Boc)-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde ausgehend von Boc-(D)-Trp(Boc)-OH und H-Pro-p-cyanobenzylamid x HCl analog Beispiel 3 synthetisiert.

¹H-NMR (d_6 -DMSO, δ in ppm): 9,8 - 9,2 (b, N-H); 8,8 - 8,5 (2sb, 45 1H, NH); 8,25(8,0/7,8-7,2 (m, 10H, Ar-H/NH); 4,85/4,5 - 4,2 (d/m, 4H, CH₂-H); 3,6/3,5 (2m, 2H, CH₂, Pro); 3,1 - 2,8 (m, 2H, CH₂);

83

2,2 - 1,6 (m, 4H, Pro), 1,3 (2s, 18H, Boc)
 FAB-MS: 633 (M+H⁺) - (Hydroacetat)

Beispiel 132:

5 H-(D)-Trp-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde durch Boc-Abspaltung aus Beispiel 131 hergestellt.

10 ¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 11,1 (s, 1H, NH); 9,4/9,15 (2s, 4H, N-H); 8,8 (t, 1H, NZ); 8,6 (s, 3H, N-H); 7,75 (d, 2H, Ar-H); 7,45 (d, 3H, Ar-H); 7,35 (d, 1H, Ar-H); 7,25 (s, 1H, Ar-H); 7,0 (2t, 2H, Ar-H); 4,3 (m, 2H, CH₂), 4,18 (sb, 1H, α-H); 3,5 (m, 2H, CH₂, Pro); 3,3 - 3,1 (m, 2H, CH₂), 2,15 (dd, 1H, Pro); 1,6/1,4 (2m, 3H, β/γ-Pro)

15 FAB-MS: 433 (M+H⁺) - (Dihydrochlorid)

Beispiel 133:

Boc-(D,L)-Dpa-Pro-NH-pAmb:

20 Die Verbindung wurde ausgehend von Boc-(D)-Dpa-OH und H-Pro-p-cyanobenzylamid x HCl analog Beispiel 3 synthetisiert.

10 ¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 8,6/8,1 (2t, 1H, NH); 7,75 (2d, 2H, Ar-H); 7,45 - 7,0 (m, 13H, Ar-H/NH); 5,25/5,1 (2t, 1H, α-Dpa); 4,4 - 4,1 (3H, N-CH₂/α-Pro); 3,75 (m, 1H, CH); 3,6 - 2,95 (2H, δ-Pro); 2,0 - 1,5 (4H, β/γ-Pro); 1,2 (2ds, 9H, Boc)

25 MS: 570 (M+H⁺), 470 (-Boc), 247, 196, 134, mp: 156°C - (Hydroacetat)

Beispiel 134

30 H-(D oder L)-Dpa-Pro-NH-pAmb/a:

Die Verbindung 134 wurde durch Boc-Abspaltung aus Beispiel 133 und anschließender Diastereomerentrennung mittels einer Reversed-Phase HPLC-Trennung synthetisiert.

35 ¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 9,3 (2s, 4H, NH); 8,9/8,2 (2t, 1H, NH); 8,4 (b, 3H, NH); 7,8 (2d, 2H, Ar-H); 7,6 (2d, 2H, Ar-H); 7,5 - 7,1 (10H, Ar-H); 5,1/4,6 (2d, 1H, α-Dpa); 4,4 - 4,1 (4H, N-CH₂/α-Pro/CH); 3,8 - 3,0 (2H, δ-Pro); 2,1 - 1,1 (4H, β/γ-Pro)

FAB-MS: 470 (M+H⁺) - (Dihydroacetat)

40

Beispiel 135:

H-(D oder L)-Dpa-Pro-NH-pAmb/b:

¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 9,3/9,2 (2s, 4H, NH); 8,4 (t, 1H, NH); 8,35 (sb, 3H, NH); 7,8/7,65 (2d, 4H, Ar-H); 7,4 - 7,1 (10H, Ar-H); 5,0 (d, 1H, α-Dpa); 4,4/3,9 (M, 4H, n-CH₂/α-Pro/CH); 3,6/2,9

84

(2m, 2H, δ -Pro); 1,7 - 1,3 (4H, β/γ -Pro)
 FAB-MS: 470 (M+H⁺) - (Dihydroacetat)

Beispiel 136:

5 EtOOC-(D oder L)-Dpa-Pro-NH-pAmb/a:

- Zur Darstellung der oben genannten Verbindung wurde Boc-(D,L)-Dpa-Pro-p-cyanobenzylamid (Zwischenprodukt für die Synthese von Beispiel 133) zunächst mittels Dioxan/HCl in das entsprechende Hydrochlorid H-(D,L)-Dpa-Pro-p-cyanobenzylamid x HCl überführt. Anschließend wurde das Salz analog Beispiel 124 in das diastereomere Produktpaar überführt. Die beiden Diastereomeren wurden durch eine Reversed-Phase HPLC-Chromatographie (Acetonitril/Wasser) voneinander getrennt.
- 15** ¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 8,6/6,6 (2t, 1H, NH); 7,8 - 7,0 (m, 15H, Ar-H, NH); 5,3/5,1 (2t, 1H, α -Dpa); 4,4 (2d, 1H, α -Pro); 4,3/4,1 (2t, 2H, CH₂); 4,0 (m, 1H, CH); 3,85 (t, 2H, OCH₂); 3,6/3,3/3,0 (3m, 2H, δ -Pro); 2,0 - 1,4 (m, 4H, β/γ -Pro); 1,0 (m, 3H, CH₃)
- 20** MS: 542 (M+H⁺), 268, 134, 70 - (Hydroacetat)

Beispiel 137:

EtOOC-(D oder L)-Dpa-Pro-NH-pAmb/b:

- 25** Die Verbindung wurde analog Beispiel 3 hergestellt.
¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 8,2 (2t, 1H, NH); 7,75 (d, 2H, Ar-H); 7,6 (d, 2H, Ar-H); 7,4 - 7,2 (m, 12H, Ar-H); 5,15 (m, 1H, α -Dpa); 4,4 (m, 3H, NCH₂/ α -Pro); 3,95 (m, 1H, CH); 3,8/3,1 (2m, 2H, δ -Pro); 3,7 (m, 2H, OCH₂); 1,8 - 1,4 (m, 4H, β/γ -Pro); 1,0 (m, 3H, CH₃)
 MS: 542 (M+H⁺), 268, 134, 70 - (Hydroacetat)

Beispiel 138:

HOOC-CH₂-(D oder L)-Dpa-Pro-NH-PAmb/a:

- 35**
- Zunächst wurde die Boc-Gruppe von Boc-(D,L)-Dpa-Pro-p-Cyanobenzylamid (Zwischenprodukt der Synthese von Beispiel 133) mittels Dioxan/HCl abgespalten. 3,42 g (7 mMol) des so erhaltenen Hydrochlorids wurden in 20 ml MeOH gelöst und nach Zugabe von 0,6 g (6,65 mMol) Glyoxylsäurehydrat und 1,75 g (28 mMol) NaCNBH₃ über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch eingengt, der Rückstand in DCM aufgenommen und die so erhaltene organische Lösung mit Wasser extrahiert. Nach Trocknen und Einengen der organischen Phase wurde der Rückstand in 5 ml MeOH gelöst und das gewünschte Produkt durch Eintropfen in Diisopropylether ausgefällt. Rohausbeute: 3,7 g. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung analog Beispiel A.III.1. in das entsprechende Amidin

85

überführt. Das Diastereomerengemisch wurde mittels Reversed-Phase HPLC (Acetonitril/Wasser) getrennt.

MS: 528 (M+H⁺), 254 - (Hydroacetat)

5 Beispiel 139:

HOOC-CH₂-(D oder L)-Dpa-Pro-NH-pAmb/b:

MS: 528 (M+H⁺), 254, 134, 83 - (Hydroacetat)

Beispiel 140:

10 Boc(D oder L)-Dpa(4,4'-(Cl)₂)-ProNH-pAmb/a:

Die Verbindung wurde ausgehend Boc-(D,L)-Dpa(4,4'-(Cl)₂)-OH und H-Pro-p-cyanobenzylamid x HCl analog Beispiel 3 hergestellt. Die synthetisierte Diastereomerenpaar wurde mittels einer Reversed-

15 Phase HPLC-Chromatographie getrennt.

MS: 638 (M+H⁺), 538 (-Boc), 303, 277, 247 - (Hydroacetat)

Beispiel 141:

Boc(D oder L)-Dpa-(4,4'-(Cl)₂)-Pro-NH-pAmb/b:

20 MS: 638 (M+H⁺), 538 (-Boc), 303, 247, 134, 70 - (Hydroacetat)

Beispiel 142:

H-(D oder L)-Dpa(4,4'-(Cl)₂)-Pro-NH-pAmb/a:

25 Die Verbindung wurde durch Boc-Abspaltung aus Beispiel 140 hergestellt.

¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm):

MS: 538 (M+H⁺), 303, 247, 134, 70 - (Hydroacetat)

30 Beispiel 143:

H-(D oder L)-Dpa(4,4'-(Cl)₂)-Pro-NH-pAmb/b:

Die Verbindung wurde durch Boc-Abspaltung aus Beispiel 141 hergestellt.

35 MS: 538 (M+H⁺), 303, 264, 247, 134, 70 - (Hydroacetat)

Beispiel 144:

EtOOC-(D oder L)-Dpa(4,4'-(Cl)₂)-Pro-NH-pAmb/a:

40 Zur Darstellung der oben genannten Verbindung wurde Boc-(D,L)-Dpa(4,4'-(Cl)₂)-Pro-p-cyanobenzylamid (Zwischenprodukt für die Synthese von Beispiel 141) zunächst mittels Dioxan/HCl in das entsprechende Hydrochlorid H-(D,L)-Dpa(4,4'-(Cl)₂)-Pro-

p-cyanobenzylamid x HCl überführt. Anschließend wurde das Salz

45 analog Beispiel 124 in das diastereomere Produktgemisch überführt. Die beiden Diastereomeren wurden durch eine Reversed-Phase HPLC-Chromatographie (Acetonitril/Wasser) voneinander getrennt.

86

¹H-NMR (d_6 -DMSO, δ in ppm): 8,6 (2t, 1H, NH); 7,75 (2d, 2H, Ar-H); 7,6 - 7,1 (11H, Ar-H/NH); 5,2/5,0 (2t, 1H, α -Dpa); 4,4/4,38 (2d, 1H, CH); 4,3 (m, 1H, α -Pro); 4,0 (m, 2H, NCH₂); 3,75 (m, 2H, OCH₂); 3,7 - 3,3 (2H, δ -Pro); 2,0 (m, 1H, β -Pro); 1,95 - 1,4 (m, 4H, β/γ -Pro); 1,0 (2t, 3H, CH₃)
 5 MS: 610 (M+H⁺), 247, 134, 70 - (Hydroacetat)

Beispiel 145:

EtOOC-(D oder L)-Dpa(4,4'-(Cl)₂)-Pro-NH-pAmb/b:

10 ¹H-NMR (d_6 -DMSO, δ in ppm): 8,2 (2t, 1H, NH); 7,75 (2d, 2H, Ar-H); 7,6 - 7,1 (11H, Ar-H/NH); 5,1 (2t, 1H, α -Dpa); 4,4 (2d, 1H, CH); 4,3 (m, 2H, NCH₂); 4,0/4,39 (m, 1H, α -Pro); 3,85 (m, 2H, OCH₂); 3,7 (2H, δ -Pro); 1,9 - 1,5 (4H, β/γ -Pro); 1,0 (2t, 3H, CH₃)
 15 MS: 610 (M+H⁺), 247, 185, 134, 93 - (Hydroacetat)

Beispiel 146:

HOOC-CH₂-(D oder L)-Dpa(4,4'-(Cl)₂)-Pro-NH-pAmb/a:

20 Zunächst wurde die Boc-Gruppe von Boc-(D,L)-Dpa(4,4'-Cl)-Pro-p-cyanobenzylamid (Zwischenprodukt der Synthese von Beispiel 140) mittels Dioxan/HCl abgespalten. Anschließend wurde analog Beispiel 138 das gewünschte Produkt hergestellt.
 1¹H-NMR (d_6 -DMSO, δ in ppm): 11,2 (b, COOH); 8,9/8,6 (2sb, 1H, NH); 7,8 - 7,2 (14H, Ar-H/NH); 4,4 - 4,0 (5H, CH₇ N-CH₂/ α -Dpa/ α -Pro); 3,8 - 3,0 (2H, δ -Pro); 2,8 (2d, 2H, HOOC-CH₂); 2,0 - 1,4 (4H, β/γ -Pro)
 25 MS: 596 (M+H⁺), 247, 134, 93, 70 - (Hydroacetat)

30 Beispiel 147:

HOOC-CH₂-(D oder L)-Dpa(4,4'-(Cl)₂)-Pro-NH-pAmb/b:FAB-MS: 596 (M+H⁺)

Beispiel 148:

35 H-(D oder L)-Dch-Pro-NH-pAmb/a:

Die Verbindung 148 wurde ausgehend von Boc-(D,L)-Dch-OH und H-pro-p-cyanobenzylamid x HCl analog Beispiel 3 synthetisiert. Das synthetisierte Diastereomerenpaar wurde mittels einer Revers-

40 sed-Phase HPLC-Chromatographie getrennt.

1¹H-NMR (d_6 -DMSO, δ in ppm): 9,3 - 9,0 (b, NH); 8,9/8,5 (2t, 1H, NH); 7,75/7,5 (2d, 4H, Ar-H); 4,5 - 4,0 (4H, N-CH₂/ α -Pro/ α -Dch); 3,7 - 3,0 (2H, δ -Pro); 2,2 - 1,0 (4H, β/γ -Pro)
 45 FAB-MS: 481 (M+H⁺); mp: 127°C - (Dihydroacetat)

Beispiel 149:

H-(D oder L)-Dch-Pro-NH-pAmb/b

FAB-MS: 481 (M+H⁺); mp: 127°C - (Dihydroacetat)

5

Beispiel 150:

Boc-(D)-Val-Pro-NH-pAmb:

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 3.

10 Fp: 132-145°C - (Hydroacetat)

Beispiel 151:

H-(D)-Val-Pro-NH-pAmb:

15 Die Darstellung erfolgte aus Beispiel 150.

Fp: 60-80°C - (Dihydrochlorid)

Beispiel 152:

Boc-(D)-Leu-Pro-NH-pAmb:

20

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 3.

Fp: 68-82°C - (Hydroacetat)

Beispiel 153:

25 H-D-Leu-Pro-NH-pAmb:

Die Darstellung erfolgte aus Beispiel 152.

Fp: 228-233°C - (Dihydrochlorid)

30 Beispiel 154:

Boc-(D)-Gly(α-tBu)-Pro-NH-pAmb:

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 3.

Fp: 211-220°C - (Hydroacetat)

35

Beispiel 155:

H-(D)-Gly(α-tBu)-Pro-NH-pAmb:

Die Darstellung erfolgte aus Beispiel 154.

40 Fp: 236-239°C - (Dihydrochlorid)

Beispiel 156:

Boc-(D)-Ala(β-tBu)-Pro-NH-pAmb:

45 Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 3.

Fp: 185-192°C (Hydroacetat)

Beispiel 157:

H-(D)-Ala(β-tBu)-Pro-NH-pAmb:

Die Darstellung erfolgte aus Beispiel 156.

5 Fp: 225-231°C (Dihydrochlorid)

Beispiel 158:

H-(D bzw. L)-Msu-Pro-NH-pAmb/a:

10 Das Dihydrochlorid wurde analog Beispiel 3 aus Boc-(D,L)-Msu-OH hergestellt und dann analog A.I.c. die Boc-Gruppe abgespalten.

Die Diastereomeren wurden über HPLC getrennt.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,40/9,20 (4H, Amidin), 8,9 (1H, NH), 8,55 (3H, NH₃⁺), 7,85/7,50 (4H, Aromaten-H), 4,50 - 4,35 (4H, CH₂

15 und 2 x CH), 3,85 - ca. 3,3 (4H, 2 x CH₂), 2,95 (3H, CH₃), 2,3 - 1,8 (6H, 3 x CH₂)

Beispiel 159:

H-(D bzw. L)-Msu-Pro-NH-pAmb/b:

20

(Dihydrochlorid);

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,45/9,30 (4, Amidin), 8,95 (1H, NH), 8,85 (3H, NH₃⁺), 7,80/7,45 (4H, Aromaten-H), 4,4 - 4,2 (4H, CH₂

und 2 x CH), 3,85 - ca. 3,3 (4H, 2 x CH₂), 3,00 (3H, CH₃), 2,3 - 25 1,7 (6H, 3 x CH₂)

Beispiel 160:

Boc-(Cyclo)Leu-Pro-NH-pAmb:

30 Die Verbindung 160 wurde ausgehend von Boc-(Cyclo)Leu-OH und H-Pro-p-cyanobenzylamid x HCl analog Beispiel 3 synthetisiert.

MS: 472 (M+H⁺), 372 (-Boc); 247, 185, 140 - (Hydroacetat)

Beispiel 161:

35 H-(Cyclo)Leu-Pro-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde durch Boc-Abspaltung aus Beispiel 160 synthetisiert.

FAB-MS: 372 (M+H⁺) - (Dihydroacetat)

40

Beispiel 163:

H-Gly-Pro-NH-pAmb:

Das Dihydrochlorid erhielt man durch Boc-Spaltung aus Boc-Gly-

45 Pro-NH-pAmb, welches ausgehend von Boc-Gly-OH analog Beispiel 3 hergestellt wurde.

89

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,50/9,25 (4H, Amidin), 8,85 (1H, NH), 8,30 (3H, (NH₃⁺), 7,80/7,45 (4H, Aromaten-H), 4,5 - 4,2 (3H, CH₂ und CH), 3,9 - ca. 3,3 (4H, 2 x CH₂), 2,2 - 1,7 (4H, 2 x CH₂)

5 Beispiel 166:

Ph-CH₂-Gly-Pro-NH-pAmb:

Das Dihydrochlorid erhielt man durch Boc-Spaltung von Ph-CH₂-(Boc)Gly-Pro-NH-pAmb Hydroacetat.

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,6 (2H, NH₂⁺), 9,4/9,2 (4H, Amidin), 8,80 (1H, NH), 7,80 - 7,35 (9H, Aromaten-H), 4,40 - 4,25 (3H, CH₂ und CH), 4,10 (2H, CH₂), 3,95 (2H, CH₂), 3,6 - 3,4 (2H, CH₂, 2,2 - 1,8 (4H, 2 x CH₂)

15 Beispiel 176:

β-Naphthyl-SO₂-Pro-NH-pAmb:

Die Darstellung erfolgte durch Kupplung von β-Naphthyl-SO₂Cl mit H-Pro-OCH₃, anschließender Esterverseifung, Kupplung mit p-Cyan-**20** obenzylamin und Überführung der Nitrilfunktion in die Amidin-gruppe.

Fp: 66-72°C (Hydroacetat)

Beispiel 177:**25 p-Tol-SO₂-Pro-NH-pAmb:**

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 176.

Fp: 89-95°C (Hydroacetat)

30 Beispiel 178:

Ph-CH₂-CH₂-SO₂-Pro-NH-pAmb:

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 176.

Fp: 61-69°C (Hydroacetat)

35**Beispiel 179:**

H-Asp-Pro-NH-pAmb:

Von Boc-Asp(OBzl)-Pro-NH-pAmb wurde die Boc-Gruppe analog A.I.c.**40** abgespalten und der Benzylester mit Pd/C zur Säure hydriert. Das Dihydrochlorid erhielt man durch Behandeln mit etherischer HCl.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,4/9,2 (4H, Amidin), 8,6 (1H, NH), 8,45 (3H, NH₃⁺), 7,80/7,45 (4H, Aromaten-H), 4,45 - 4,30 (4H, CH₂ und 2 x CH), 3,8 - ca. 3,5 (2H, CH₂), 3,2 - ca. 2,6 (2H, CH₂), **45** 2,2 - 1,7 (4H, 2 x CH₂)

90

Beispiel 191:

H-(D)-Asp-Pro-NH-pAmb:

Das Dihydrochlorid wurde analog Beispiel 179 hergestellt.

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,45/9,30 (4H, Amidin), 9,05 (1H, NH), 8,9 (3H, NH₃⁺), 7,80/7,45 (4H, Aromaten-H), 4,45 - 4,15 (4H, CH₂ und 2 x CH), 2,2 - 1,7 (4H, 2 x CH₂);
FAB-MS: 362 (M+H⁺)

10 Beispiel 193:

H-(D)-Asp(OtBu)-Pro-NH-pAmb:

Das Dihydroacetat wurde hergestellt aus Z-(D)-Glu(OtBu)-Pro-NH-pAmb durch Hydrierung über Pd/C.

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,3 (4H, Amidin), 8,5 (1H, NH), 8,3 (3H, NH₃⁺), 7,75/7,25 (4H, Aromaten-H), 4,4 - 4,3 (4H, CH₂ und 2 x CH), 2,9 - 2,6 (2H, CH₂, 2,2 - 1,8 (4H, 2 x CH₂), 1,4 (9H, tBu);
FAB-MS: 418 (M+H⁺)

20 Beispiel 199:

(D)-Ph-CH₂-CHOH-CO-Pro-NH-pAmb:

(a) 3-Phenyl-D-Lactyl-prolin-(p-cyanobenzyl)amid:

25 5,5 g (20,4 mMol) O-Tetrahydropyran-3-phenyl-D-milchsäure (WO 93/18060) wurden in 30 ml DMF gelöst und nacheinander mit 5,4 g (20,4 mMol), N-(p-Cyanobenzyl)prolinamid, 3,3 g (20,4 nMol) N-Hydroxy-benzotriazol, 3,0 g DIPEA und 4,33 g (20,6 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Man ließ 48 h
30 bei Raumtemperatur nachröhren. Nach Absaugen des ausgefallenen Harnstoffs wurde das Lösungsmittel im Vakuum weitgehend entfernt, der Rückstand mit 50 ml Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Nach Waschen mit Wasser, NaHCO₃-Lösung und Trocknen über Na₂SO₄ wurde der Essigester abdestilliert,
35 der verbleibende ölige Rückstand in Methanol gelöst und mit p-Toluolsulfonsäure auf pH 2 eingestellt. Diese Lösung blieb 6 h bei Raumtemperatur stehen. Danach wurde das Methanol abdestilliert, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser, 5 fälg. Zitronensäure und NaHCO₃-Lösung gewaschen.
40 Der nach Trocknen über Na₂SO₄ und Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Methylenechlorid/Aceton/Methanol, 45/5/2). Man erhielt 2,5 g weiße Kristalle, die nach Kristallisation aus einem Ether-Hexan-Gemisch bei 108°C - 110°C schmolzen.

91

(b) 3-Phenyl-D-Lactyl-prolin-(p-amidinobenzyl)amid-acetat:

2,0 g der vorstehenden Verbindung und 3 ml Triethylamin wurden in 30 ml Pyridin gelöst, bei 0°C mit H₂S gesättigt
 5 und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Gemäß DC-Kontrolle (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1) war die Umsetzung zum Thioamid vollständig. Zur Isolierung wurde das Pyridin im Vakuum weitgehend abdestilliert, der Rückstand in 250 ml Essigester aufgenommen und mit Kochsalz-, 5 %iger Zitronensäure- und
 10 NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man 2,3 g amorphes Thioamid.

Das Thioamid wurde in 40 ml Aceton gelöst und bei Raumtemperatur nach Zusatz von 4 ml Methyliodid 6 h stehen gelassen.
 15 Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der amorphe Rückstand mit trockenem Ether ausgerührt und anschließend getrocknet. Das S-Methyl-thioimidsäuremethylester-hydroiodid wurde in 50 ml Ethanol gelöst, mit 15 ml 10 %iger Ammoniumacetatlösung versetzt und 3 h auf 60°C erwärmt. Zur Isolierung wurde das
 20 Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in 100 ml CH₂Cl₂ gelöst, die unlöslichen Bestandteile abfiltriert und anschließend das CH₂Cl₂ abdestilliert. Durch Digerieren mit einem Essigester-Diethylether-Gemisch wurden die darin löslichen Verunreinigungen abgetrennt. Das verbleibende Iodid-Acetat-Mischsalz wurde in Aceton/Wasser (3/2) gelöst und mittels eines IRA-Acetat-Ionenaustauschers in das reine Acetat überführt und anschließend säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Methylenechlorid/Methanol/50 %ige Essigsäure 40/10/1,5). Die einheitlichen Fraktionen wurden nach
 25 Entfernen des Eluenten gefriergetrocknet. Es verblieben 1,1 g weißes Pulver, Fp: 185°C - 187°C, FAB-MS: 395 (M+H⁺).
 30

Beispiel 200:

(D)-Man-Pro-NH-pAmb:

35 Das Hydroacetat wurde hergestellt analog Beispiel 199 ausgehend von O-Tetrahydropyranyl-(D)-mandelsäure (WO 93/18060); weiße Kristalle;
 Fp: 211-213°C; FAB-MS: 381 (M+H⁺)

40 Beispiel 202:

H-(D)-Phe-Aze-NH-pAmb:

Das Hydrojodid/Hydrochlorid-Mischsalz wurde hergestellt durch Um-
 45 setzung von Boc-(D)-Phe-OH mit H-Aze-p-cyanobenzylamid analog Beispiel 3 bis zum Amidin und anschließender Boc-Spaltung.

92

¹H-NMR- (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,3/9,1 (4H, Amidin), 9,0 (1H, NH, 8,7 (3H, NH₃⁺), 7,8-7,2 (9H, Aromaten-H, 4,5- ca. 3,3 (6H, 2 x CH₂ und 2 x CH), 3,2-2,8 (2H, CH₂), 2,2-1,8 (2H, CH₂)

5 Beispiel 204 und Beispiel 205:

H-(D)-Phe-(D bzw. L)-Pic-NH-pAmb/a und

H-(D)-Phe-(D bzw. L)-Pic-NH-PAmb/b:

Das Dihydrochlorid des Diastereomerenpaars wurde hergestellt aus

10 Boc-(D)-Phe-OH und H-(D,L)-Pic-p-cyanobenzylamid bis zum Amidin analog Beispiel 3. Anschließend wurde die Boc-Gruppe abgespalten.

¹H-NMR- (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,6-9,3 (4H, Amidin), 9,1-8,7 (4H, NH und NH₃⁺), 7,8-7,2 (9H, Aromaten-H), 4,6-4,3 (4H, CH₂ und 2 x CH), 3,3-2,8 (2H, CH₂), 2,3-0,9 (6H, 3 x CH₂);

15 FAB-MS: 408 (M+H⁺)

Das Diastereomerenpaar wurde anschließend über HPLC-Chromatographie in die Beispiele 204 und 205 getrennt.

20 Beispiel 207:

H-(D)-Phe-(D,L/trans)-Pic(4-Me)-NH-pAmb:

Das Dihydrochlorid wurde ausgehend von Boc-(D)-Phe-OH und H-(D,L/trans)-Pic(4-Me)-p-cyanobenzylamid analog Beispiel 204/205 auf-

25 gebaut;

Fp: 160-170°C

Beispiel 208:

Boc-(D)-Phe-Pyr-NH-pAmb:

30

Die Verbindung 160 wurde ausgehend von Boc-(D)-Phe-OH und H-Pyr-p-cyanobenzylamid x HCl analog Beispiel 3 synthetisiert.

MS: 492,5 (M+H⁺), 392, 245, 133

35 Beispiel 209:

H-(D)-Phe-Pyr-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde durch Boc-Abspaltung aus Beispiel 208 synthetisiert. ¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 9,4-9,2 (b, N-H); 8,8-8,2

40 (b, N-H); 8,6 (2t, 1H, NH); 7,75 (2d), 2H, Ar-H); 7,45 (2d, 2H, Ar-H; 7,35-7,1 (m, 5H, Ar-H); 6,15/6,0/5,85/5,75 (4sb, 2H, CH=CH); 5,5/4,9 (sb, 1H, α-Pyr); 4,4-4,2 (m, 4H, CH₂/α-Phe/δ-Pyr); 3,6 (d, 1H, δ-Pyr); 3,1-3,0 (m, 2H, CH₂-Ph)

FAB-MS: 392 (M+H⁺)

45

Beispiel 210:

Boc-(D)-Phe-Hyp(OtBu)-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde ausgehend von Boc-(D)-Phe-Hyp(OtBu)-OH und
 5 p-cyanobenzylamin x HCl analog Beispiel 1 synthetisiert.

MS: 566 (M+H⁺), 466 (-Boc), 319 (466-Phe)

Beispiel 211:

H-(D)-Phe-Hyp-NH-pAmb:

10

Die Verbindung wurde durch Boc- und tButyl-Abspaltung aus Beispiel 210 synthetisiert. ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,35 (s, 2H, N-H); 9,1 (s, 2H, N-H); 8,8 (t, 1H, NH); 8,5 (sb, 3H, N-H); 7,75 (2d, 2H, Ar-H); 7,45 (2d, 2H, Ar-H); 7,35-7,2 (m, 5H, Ar-H);
 15 4,4-4,2 (m, 5H, CH₂/2 α-H/CHOH; 3,8 (m, 1H, Pro); 3,0 (m, 2H, CH₂); 2,75 (m, 1H, Pro); 1,95 (m, 1H, Pro); 1,8 (m, 3H, Pro)
 FAB-MS: 410 (M+H⁺)

Beispiel 213:

20 H-(D)-Phe-(Me)Val-NH-pAmb:

Das Dihydrochlorid wurde ausgehend von Boc-(D)-Phe-OH und H-(Me)Val-p-cyanobenzylamid analog Beispiel 3 aufgebaut.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,45/9,25 (4H, Amidin), 8,8 (1H, NH),
 25 8,6 (3H, NH₃⁺), 7,8/7,5/7,3 (9H, Aromaten-H), 4,65 (1H, CH), 4,60 (2H, CH₂), 4,45-4,20 (2H, CH₂), 3,20-2,95 (2H, CH₂), 2,85 (3H, N-CH₃), 2,0 (1H, CH), 0,8/0,45 (6H, 2 x CH₃)

Beispiel 216:

30 Boc-(D)-Phe-Tia-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde ausgehend von Boc-(D)-Phe-Tia-OH und p-Cyanobenzylaminhydrochlorid analog Beispiel 1 synthetisiert.

MS: 512 (M+H⁺), 412 (-Boc), 265, 204, 133

35

Beispiel 217:

H-(D)-Phe-Tia-NH-pAmb:

Die Verbindung wurde durch Boc-Abspaltung aus Beispiel 216 synthetisiert. ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,4/9,2 (2sb, 4H, N-H); 9,0 (t, 1H, NH; 7,75 (2d, 2H, Ar-H); 7,45 (2d, 3H, Ar-H); 7,4-7,2 (m, 5H, Ar-H); 4,8 (d, 1H, α-Tia); 4,7/3,7 (2d, 2H, NCH₂S); 4,4-4,2 (m, 3H, CH₂/α-Phe); 3,2/3,1 (2m, 2H, SCH₂); 3,0/2,7 (m, 3H, CH₂-Ph)

45 FAB-MS: 412 (M+H⁺)

Beispiel 218:

H-(D)-Phe-Pro-NH-3-(6-am)-pico:

a) 2-Cyano-5-(azidomethyl)pyridin:

5

Zu einer Lösung von 8,8 g (0,07 mMol) 2-Cyano-5-(hydroxy-methyl)pyridin (WO 83/01446) und 6,9 g Triethylamin in 200 ml Methylenechlorid wurden bei Raumtemperatur 14,5 g (0,07 Mol) Trifluoressigsäureanhydrid gelöst in 20 ml Methylenchlorid
10 zugetropft und anschließend 2 h nachgerührt. Nach Abdestillieren des Methylenchlorids wurde der Rückstand in einem Gemisch von 50 ml Toluol und 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst, mit 11,2 g (0,17 Mol) Natriumazid und 0,7 g Tetrabutylammonium-bromid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur
15 nachgerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde in 300 ml Wasser gegossen und mehrmals mit Ether extrahiert. Nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Abdestillieren des Ethers verblieben 6,8 g gelbliche Kri-
20 stalle (Fp: 62-64°C), die ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingingen.

b) 2-Cyano-5-(aminomethyl)pyridin:

25

Die nach a) erhaltene Verbindung wurde in 45 ml Tetrahydrofuran und 1,2 ml Wasser gelöst und unter Röhren portionsweise mit 11,2 g Triphenylphosphin versetzt. Das Reaktionsgemisch blieb über Nacht bei Raumtemperatur stehen.

30

Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 100 ml Ether aufgenommen, das ausgefallene Triphenylphosphinoxid abgesaugt und das Filtrat mit etherischer Salzsäure auf pH2 eingestellt. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde abgesaugt, mit Ether gewaschen und nacheinander mit Toluol und
35 heißem Isopropanol digeriert. Man isolierte 4,7 g (40 %) Hydrochlorid, Fp.: 253-256°C (Zersetzung).

c) Boc-D-phenylalanyl-prolin-(6-cyano-3-picoly1)amid:

40

Zu einer Lösung von 2,11 g (12,5 mMol) 2-Cyano-5-(amino-methyl)pyridin und 4,5 g (12,5 mMol) Boc-D-Phe-Pro-OH in 70 ml CH_2Cl_2 tropfte man bei -5°C 8,12 g Diisopropylethylamin und anschließend 11 ml (15 mMol) Propan-phosphonsäureanhydrid (50 %ige Lösung in Essigester). Es wurde 2 h nachgerührt, wo-
45 bei man die Temperatur von -5° auf 20°C ansteigen ließ. Die organische Phase wurde mit Wasser, 5%iger Natriumbicarbonat- und 5%iger Zitronensäurelösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrock-

95

net und zur Trockene eingeengt. Man erhielt einen schwach gelblichen kristallinen Rückstand, Fp.: 167-170°C, der ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion einging.

5 d) Boc-D-phenylalanyl-prolin-(6-amidino-3-picoly1)amid:

- 1,15 g (16,5 mMol) Hydroxylamin-hydrochlorid wurden in 5 ml Ethanol suspendiert, mit 1,2 g 25%iger Ammoniaklösung versetzt und 10 min. gerührt. Nach Zugabe von 45 ml Ethanol wurde das ausgefallene Salz abgesaugt und zur Lösung 3,14 g (6,6 mMol) der vorstehenden Verbindung (Stufe c) hinzugefügt. Nach kurzer Zeit schied sich die Hydroxyamidin-Verbindung ab, wurde nach 30 minütigem Nachröhren abgesaugt und mit wenig kaltem Wasser und Ethanol gewaschen. Der ethanolfreuchte Rückstand wurde in 40 ml Ethanol und 8 ml Eisessig gelöst, mit 250 mg 10%iger Pd/C versetzt und bei ca. 50°C hydriert. Nach 5 Stunden war lt. DC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/50\%$ ige Essigsäure, 20/5/1) kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar.
- 20 Nach Absaugen des Katalysators über eine Cellitschicht wurde das Lösungsmittel gegen Ende unter Zusatz von Toluol abdestilliert. Nach Zugabe von 50 ml Aceton kristallisierte das Amidinacetat aus und wurde abfiltriert. Weiße Kristalle, Fp 130-4°C, FAB-MS: 495 ($M+H^+$).
- 25 e) H-(D)-Phe-Pro-NH-3-(6-am)-pico:

Aus Verbindung d) wurde nach Standardbedingungen die Boc-Gruppe abgespalten. Dihydrochlorid: Weiße Kristalle, Fp 235-240°C, FAB-MS: 395 ($M+H^+$)

Beispiel 219:

Boc-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-Am)-pico:

- 35 a) Boc-D-Cyclohexylglycyl-prolin:

29 g (0,113 Mol) Boc-(D)-Cyclohexylglycin und 18,7 g (0,113 Mol) Prolinmethylester-hydrochlorid wurden in 300 ml CH_2Cl_2 suspendiert und durch Zutropfen von 58,3 g (0,45 Mol) Diisopropylethylamin in Lösung gebracht. Nach Abkühlen auf -15°C wurden 113 ml (0,147 Mol) Propanphosphonsäureanhydrid (50%ige Lösung in Essigester) zugetropft und 1 Stunde nachgerührt.

96

Nach Zugabe von 200 ml Wasser wurde die organische Phase abgetrennt und mit wäßriger K_2CO_3 -Lösung, 0,5 N Salzsäure und 5%iger Bicarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknen mit Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der ölige Rückstand (41 g) in 400 ml Ethanol gelöst, mit 120 ml 1 N NaOH versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Abdestillieren des Alkohols wurde die wäßrige Phase mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Methyl-tert.butylether extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit $KHSO_4$ -Lsg. angesäuert und 3 x mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Trocknen und Abdestillieren des Methylenchlorids wurde der ölige Rückstand aus Diisopropylether/n-Hexan (1/3) kristallisiert. Man isolierte 28 g weiße Kristalle, Fp 145-148°C.

15

b) Boc-(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(6-cyano-3-picoly1)-amid:

26,6 g (0,075 Mol) Boc-(D)-Cyclohexylglycyl-prolin und 12,7 g (0,075 Mol) 6-Cyano-3-picolyamin-hydrochlorid wurden in 300 ml CH_2Cl_2 suspendiert und mit 47 g (0,364 Mol) Diisopropyl-ethylamin versetzt. Anschließend wurden bei -10°C 66 ml Propanphosphonsäureanhydrid (50%ige Essigesterlösung) zuge-tropft, 1 Stunde bei 0°C nachgerührt, mit 200 ml Wasser versetzt und die CH_2Cl_2 -Phase abgetrennt. Nach Waschen der organischen Phase mit 0,1 N Natronlauge und Wasser wurde getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde in 100 ml Essigester aufgenommen, wobei rasch Kristallisation einsetzte, die durch Zugabe von 150 ml n-Hexan vervollständigt wurde. Nach Absaugen und Trocknen wurden 31,4 g (89 % d. Th.) weiße Kristalle, Fp. 150-151°C, isoliert.

c) Boc-(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(6-amidino-3-picoly1)amid:

Die Amidinbildung erfolgte analog Beispiel 218, Stufe d.
35 Acetat: weiße Kristalle, Fp. 160-8°C (Zersetzung);
FAB-MS: 487 ($M+H^+$)

Beispiel 220:

40 H-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-Am)-pico:

Die Abspaltung der Boc-Gruppe aus Stufe c der vorstehenden Verbindung erfolgte nach Standardbedingungen. Dihydrochlorid: Weiße Kristalle, Fp. 235-238°C (Zersetzung);
45 FAB-MS: 387 ($M+H^+$).

Beispiel 221:

HOOC-CH₂- (D)-Chg-Pro-NH-3- (6-Am)-pico:

a) H-(D)-Cyclohexylglycylprolin-(6-cyano-3-picoly1)amid:

5

46,9 g (0,1 Mol) Boc-(D)-Cyclohexylglycylprolin-(6-cyano-3-picoly1)amid (Verbindung 219, Stufe b) wurden in 300 ml Ether suspendiert, unter Rühren bei Raumtemperatur mit 600 ml HCl-gesättigtem Ether versetzt und über Nacht nach 10 nachgerührt. Danach ließ man die Suspension unter Rühren und Eiskühlung in 1,5 l einer 15 %igen Natronlaufe einlaufen. Nach Zugabe von 80 ml CH₂CH₂ wurde die organische Phase abgetrennt und die alkalische Phase 6x mit einem Ether/CH₂CH₂-Gemisch (7/3) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockene eingeeengt. Es verblieben 27,2 g amorphes, weißes Pulver, das lt.DC (CH₂Cl₂/MeOH, (4/1) noch ca. 5-10 % der durch Hydrolyse 15 der Cyanogruppe entstandenen Amidverbindung enthielt.

20 b) N-(t-Butoxycarbonylmethyl)-(D)-cyclohexylglycylprolin-(6-cyano-3-picoly1)amid:

Zu einer Lösung von 27,2 g (0,074 Mol) der vorstehenden Verbindung (Stufe a) und 28,6 g (0,22 Mol) Diisopropylethylamin 25 in 150 ml Methylenchlorid tropfte man unter Rühren bei Raumtemperatur 14 g (0,072 Mol) Bromessigsäure-t-butylester und ließ über Nacht röhren.

Die Reaktionslösung wurde mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ 30 getrocknet und der Rückstand nach Abdestillieren des Lösungsmittels über eine Kieselgelsäule mit einem CH₂Cl₂/Aceton/MeOH (45/5/1)-Eluenten chromatographiert. Man isolierte 28,6 g (80 % d. Th.) amorphes, weißes Pulver. Eine Probe kristallisierte aus Diisopropylether unter Zusatz von wenig Ether und schmolz bei 89-91°C.

35 c) N-t-Butoxycarbonylmethyl-(D)-cyclohexylglycylprolin-(6-amidino-3-picoly1)amid:

40 Die vorstehende Verbindung wurde analog Beispiel 218, Stufe d), in das Amidin überführt. Acetat: Weißes, amorphes Pulver, FAB-MS: 501 (M+H⁺)

98

d) N-(Carboxymethyl)-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(6-amidino-3-picoly1)amid:

- 5 2,4 g des vorstehenden Amidin-acetats wurden in 50 ml eines CH₂Cl₂/CF₃COOH-Gemisches (1/1) gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen.
 Die Lösung wurde im Vakuum eingeengt, der Rückstand in Methylenechlorid aufgenommen, nochmals unter Zusatz von Toluol abdestilliert und anschließend über eine Kieselgelsäule mit 10 Methanol/25%igem wäßrigen Ammoniak (50/2) chromatographiert. Nach Abdestillieren des Eluenten wurde das Produkt in Wasser aufgenommen und nach Behandeln mit Aktivkohle lyophyliert. Das Lyophy lisat (1,45 g) zeigte einen Schmelzpunkt von 202-205°C,
 15 FAB-MS: 445 (M+H⁺)

Beispiel 222:

HOOCH₂-(D)-Chg-Pyr-NH-3-(6-Am)-pico:

- 20 a) 5,2 g (14,75 mMol) Boc-(D)-Chg-Pyr-OH, 2,88 g (17 mMol) 6-Cyano-3-aminomethylpyridin, 12,2 ml DIPEA und 17 ml PPA (50%ig in Essigester) wurden bei 0°C in 50 ml DCM vereinigt. Man ließ anschließend unter Rühren innerhalb 1,5 h das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur kommen. Zur Aufarbeitung 25 wurde die Lösung in 250 ml Essigester verdünnt und mit ges. NaHCO₃-Lsg. (3x), 20%iger NaHSO₄ (3x) und ges. NaCl-Lsg. (1x) gewaschen. Nach Trocknen der Lösung mit MgSO₄ wurde Essigester am Rotationsverdampfer entfernt. Rohausbeute: 7,8 g. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.
 30 b) Boc-(D)-Chg-Pyr-NH-3-(6-CN)-pico wurden in 10 ml DCM vorgelegt. Nach Kühlen der Lösung auf 0°C wurden 20 ml TFA (50%ig in DCM) zugefügt. Anschließend ließ man das Reaktionsgemisch innerhalb 3 h auf Raumtemperatur erwärmen und engte dann die Lösung am Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wurde in Toluol aufgenommen und die Lösung nochmals im Vakuum eingeengt. Dieser Vorgang wurde noch einmal wiederholt. Rohausbeute 13,5 g.
 35 c) 13,5 g H-(D)-Chg-Pyr-NH-3-(6-CN)-pico x TFA wurden in 100 ml Acetonitril vorgelegt. Nach Zugabe von 2,69 g KI, 6,11 g K₂CO₃ und 2,87 g Bromessigsäure-t-butylester wurde die Suspension bei Raumtemperatur 5 h gerührt. Anschließend wurde K₂CO₃ und KI abfiltriert, Acetonitril im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Die Lösung wurde mit Wasser (2x) und ges. NaCl-Lsg. (1x) gewa-
 40
 45

99

schen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Rohausbeute: 6,4 g.

- d) 6 g tBuOOCCH_2 -(D)-Chg-Pyr-NH-3-(6-CN)-pico wurden in 42 ml Pyridin und 19,4 ml TEA gelöst und mit H_2S -Gas gesättigt. Nach 18-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wurde die Lösung zunächst mit Stickstoff gespült und dann auf 2 L Eiswasser gegossen. Die wäßrige Lösung wurde mit Essigester (6x) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit 5 %iger NaHSO_4 -Lsg. gewaschen. Nach Trocknen und Einengen verblieben 10 6,1 g tBuOOCCH_2 -(D)-Chg-Pyr-NH-3-(6-CSNH₂)-pico Rohprodukt.
- e) 6,1 g rohes tBuOOCCH_2 -(D)-Chg-Pyr-NH-3-(6-CSNH₂)-pico wurden in 7,4 ml MeI und 70 ml Aceton gelöst und 4,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung eingeengt, in Toluol aufgenommen und nochmals am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Rohausbeute: 6,1 g.
- f) 6,1 g tBuOOCCH_2 -(D)-Chg-Pyr-NH-3-(6-CSMe=NH)-pico wurden in einem Einhalskolben mit 30 ml MeOH und 30 ml methanolischer Ammoniumacetatlösung (20 %ig) vereinigt und 18 h bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Lösung wurde eingeengt und der Rückstand in DCM aufgenommen. Die organische Lösung wurde mit Wasser (3 x 20 ml) gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und am 20 Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Umfällen des Rohproduktes aus Essigester/Diisopropylether erhielt man 2,7 g Rohprodukt. Das Rohprodukt wurde durch eine Reversed-Phase-HPLC-Chromatographie gereinigt. Ausbeute: 0,364 g.
- 30 g) 0,28 g tBuOOCCH_2 -(D)-Chg-Pyr-NH-3-(6-am)-pico wurden bei 0°C in 5 ml Dioxan vorgelegt und nach Zugabe von 5 ml Dioxan/HCl 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt wurde nach Einengen der Lösung mittels einer Säulenchromatographie gereinigt (MeOH/3% konz. NH₃-Lösung). Ausbeute: 180 mg.
- 35 FAB-MS: 443 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Beispiel 223:

HOOCCH_2 -(D)-Chg-2-Phi-NH-3-(6-Am)-pico:

- 40 Ausgehend von Boc-(D)-Chg-2-Phi-OH und 3-Aminomethyl-6-cyanopyridin wurde analog Beispiel 222 tBuOOC-CH_2 -(D)-Chg-2-Phi-NH-3-(6-CN)-pico dargestellt. Dieses Zwischenprodukt wurde wie folgt in das Beispiel 223 überführt:

- 45 a) 8 g (14,9 mMol) tBuOOC-CH_2 -(D)-Chg-2-Phi-NH-3-(6-CN)-pico wurden zusammen mit 8 ml TEA, 2,58 g Hydroxylaminhydrochlorid und 90 ml EtOH bei 70°C 18 h gerührt. Anschließend wurde die

100

Suspension eingeengt, der Rückstand in DCM gelöst und die Lösung 3x mit je 5 ml HOAc (30%ig) gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde DCM am Rotationsverdampfer entfernt. Das N-Hydroxyamidin wurde ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.

- 5 b) 5 g des N-Hydroxyamidins wurden in einem Reaktionskolben zusammen mit 6 g Raney-Nickel, 40 ml EtOH und 9 ml HOAc vereinigt und bei 60°C unter Wasserstoffatmosphäre reduziert. Das 10 Rohprodukt wurde mittels einer Reversed Phase HPLC-Chromatographie (Acetonitril/Wasser) getrennt. Ausbeute 0,7 g.
- 15 c) 0,7 g tBuOOC-CH₂-(D)-Chg-2-Phi-NH-3-(6-Am)-pico wurden analog Beispiel 222 in die freie Säure überführt.
FAB-MS: 499 (M+H⁺)

Beispiel 224:

HOOC-CH(Me)-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-Am)-pico:

- 20 a) 7,4 g (15,22 mMol) H-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-CN)-pico x TFA, 6,3 g K₂CO₃ und 3,69 g 2-Brompropionsäurebenzylester wurde in 100 ml Acetonitril 12 h bei 50°C gerührt. Nach vollständigem Umsatz des Eduktes wurde der Feststoff abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Hierauf wurde der Rückstand in Essigester 25 gelöst und 2 x mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen der organischen Lösung wurde der Essigester am Rotationsverdampfer entfernt. Rohausbeute: 5 g. Nach einer Säulenchromatographie über Kieselgel verblieben 3 g des Produktes.
- 30 b) 3 g des Bz1OOC-CH(Me)-(D)-Chg-Pro-NH-3-(6-CN)-pico wurden analog Beispiel 223 in das entsprechende Amidin überführt. Ausbeute: 0,8 g.
- c) Die freie Säure wurde durch Hydrieren des Benzylesters unter Standardbedingungen gewonnen. Das Rohprodukt wurde mittels einer Reversed Phase HPLC-Chromatographie gereinigt. Ausbeute: 0,4 g.
FAB-MS 459 (M+H⁺)

40 Beispiel 225:

Boc-(D)-Phe-Pro-NH-3-(2-Me-6-Am)-pico:

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 227; Fp: 130 - 140°C;
(Hydroacetat)

101

Beispiel 226:

H-(D)-Phe-Pro-NH-3-(2-Me-6-Am)-pico:

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 228; (Dihydrochlorid)

5 $^{13}\text{CNMR}$ d⁶-DMSO δ in ppm:

170,79, 167,62, 161,85, 156,34, 140,72, 138,41, 135,87, 134,53,
129,30, 128,49, 127,29, 120,70, 60,23, 52,18, 46,61, 39,1, 36,48,
29,22, 23,33, 21,72

10 Beispiel 227:

Boc-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-Am)-pico:

a) Darstellung von Boc-(D)Chg-Pro-NH-3-(2-Me)-pico:

15 6,4 g Boc-(D)-Chg-Pro-OH (18,05 mMol) wurden zusammen mit
4,0 g 2-Methyl-3-picolyamin (20,5 mMol, Herstellung s. Arch.
Pharm 308 (1975) 969-76) und 14 ml DIPEA (81,8 mMol) in
200 ml DCM vorgelegt, auf 5°C abgekühlt und bei dieser
Temperatur 18,8 ml 50 %ige Propanphosphonsäureanhydrid-Lösung
20 in Essigester (23,92 mMol) zugetropft. Nach Erwärmen auf
Raumtemperatur ließ man 1 h nachreagieren und konzentrierte
anschließend im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in Essigester
aufgenommen, die Essigesterphase ca. 10 mal mit Wasser extra-
hiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Durch
25 Ausröhren des Rückstandes mit Diisopropylether erhielt man
7,2 g (87 %) Boc-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me)-pico als weiße Fest-
substanz.

b) Darstellung von

30 Boc-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-1-Oxo)-pico:

5,3 g Boc-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me)-pico (11,58 mMol) wurden
zusammen mit 3,1 g 98 %iger m-Chlorperbenzoësäure
(18,14 mMol) in 150 ml DCM 2 h bei Raumtemperatur gerührt.
35 Anschließend wurde Ammoniakgas bis zur Sättigung eingeleitet,
1 h bei Raumtemperatur gerührt, der Niederschlag abgesaugt,
mit DCM gewaschen und das Filtrat nochmals mit Ammoniak ge-
sättigt. Danach wurde die DCM-Phase 3 mal mit Wasser gewa-
schen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einge-
40 engt.
Man erhielt 5,5 g Boc-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-1-Oxo)-pico als
weiße Festsubstanz.

102

c) Darstellung von

Boc-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-1-MeO)-pico:

3,6 g Boc-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-1-Oxo)-pico (7,58 mMol) wur-

5 den in 10 ml DCM gelöst, mit 2,0 ml Dimethylsulfat
(21,1 mMol) in 20 ml DCM versetzt, über Nacht bei Raumtempe-
ratur gerührt, die Lösung im Vakuum eingeengt und der Rück-
stand 3 mal mit Ether ausgerührt.10 Man erhielt 4,55 g (100 %) Boc-(D)-Chg-Pro-
NH-3-(2-Me-1-MeO)-pico[⊕] CH₃OSO₃[⊖] als weiße Festsubstanz, die
ohne weitere Aufreinigung in der nachfolgenden Umsetzung ein-
gesetzt wurde.

15 d) Darstellung von

Boc-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-CN)-pico:

20 4,55 g Boc-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-1-MeO)-pico[⊕] CH₃OSO₃[⊖]
(7,58 mMol) wurden in 10 ml DMF gelöst und bei Raumtemperatur
0,5 g Natriumcyanid (10,02 mMol) gelöst in 30 ml DMF zuge-
tropft (leicht exotherme Reaktion). Nach einer Stunde Röhren
bei Raumtemperatur wurde DMF im Vakuum (1 mbar) ab-
destilliert, der Rückstand in 1 M Kaliumhydrogensulfatlösung
aufgenommen, mit Ether extrahiert, die organischen Phasen
25 über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert.
Man erhielt 2,8 g (76 %) Boc-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-CN)-
pico als weißen Schaum.

e) Darstellung von

30 Boc-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-Ham)-pico:

35 3,63 g Boc-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-CN)-pico (7,51 mMol) wur-
den zusammen mit 1,9 g Hydroxylammoniumchlorid (18,76 mMol)
und 6,4 ml DIPEA (37,525 mMol) in 50 ml DCM 4 h bei Raumtem-
peratur gerührt, anschließend im Vakuum einrotiert, der Rück-
stand in Essigester aufgenommen, 6 mal mit verd. Salzsäure
(pH 4) gewaschen, die organische Phase über Magnesiumsulfat
getrocknet und im Vakuum einrotiert.
40 Man erhielt 3,8 g (98 %) Boc-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-Ham)-
pico als weiße Festsubstanz.

f) Darstellung von

Boc-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-Am)-pico:

45 3,8 g Boc-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-Ham)-pico (7,35 mMol) wur-
den mit zwei Spatelspitzen 10 % Pd/c in 80 ml Ethanol und
15 ml Essigsäure bei 60°C 8 h unter leichtem Überdruck hy-

103

driert, der Katalysator über einen Glasfaserfilter abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum (1 mbar) eingeengt. Nach zweimaligem Ausröhren des Rückstandes mit Ether erhielt man 4,0 g (97 %) Boc-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-Am)-pico als weiße Festsubstanz. Fp: 144-153; (Hydroacetat)

Beispiel 228:

H-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-Am)-pico:

10 2,8 g Boc-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-Am)-pico x CH₃COOH (4,99 mMol) wurden in 10 ml DCM und 15 ml Methanol mit 25 ml etherischer Salzsäure (> 3 M) 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeengt, mehrfach mit DCM, Methanol kodestilliert und der Rückstand aus Ether/DCM und Ether/Methanol ausgerührt. Man erhielt 2,5 g H-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-Am)-pico x 2 HCl als weiße Festsubstanz.
Fp: 128-135°C; (Dihydrochlorid)

20 ¹³C-NMR d₆-DMSO, δ in ppm:

170,96, 167,72, 161,86, 156,30, 140,76, 138,53, 135,85, 120,72, 60,56, 55,17, 47,43, 39,20, 38,78, 29,66, 27,75, 25,40, 25,31, 25,20, 23,71, 21,76

25 Beispiel 229:

tBuOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-Am)-pico:

a) Darstellung von

H-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me)pico:

30 7,8 g Boc-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me)-pico (17,0 mMol) wurden in 35 ml DCM und 35 ml etherischer Salzsäure (> 3 M) 2 h bei Raumtemperatur gerührt, im Vakuum einrotiert, mehrfach mit Methanol/DCM kodestilliert und der Rückstand aus Ether ausgerührt. Man erhielt 7,3 g (100 %) H-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me)-pico x 2 HCl als weiße Festsubstanz.

b) Darstellung von

tBuOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me)-pico:

40 9,4 g H-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me)-pico x 2HCl (21,79 mMol) wurden zusammen mit 11,26 g (14,9 ml) DIPEA (81,16 mMol) und 4,89 g (3,69 ml) Bromessigsäure-tert.-butylester (25,0 mMol) in 150 ml DCM (getrocknet über Molsieb) 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Da laut DC noch Edukt vorhanden war, wurden noch 0,4 ml Bromessigsäure-tert.-butylester und 1,5 ml DIPEA zugegeben und weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschlie-

104

5 Siedend wurde die Reaktionsmischung zunächst im Wasserstrahlvakuum dann bei 1 mbar bei max. 40°C einkonzentriert.
 Der Rückstand wurde mit Ether ausgerührt, abfiltriert und mit Ether gewaschen. Nach Aufnahme des Kristallisats in Wasser
 10 wurde bei pH 7,5 mehrfach mit Essigester extrahiert, diese Essigesterextrakte zusammen mit dem obigen Etherfiltrat vereinigt, getrocknet und im Vakuum einrotiert. Nach Aufnahme des Rückstandes in Ether wurde etherische Salzsäure bis zu pH 3 zugesetzt, er ausgefallene Niederschlag abgesaugt, gut mit Ether gewaschen und noch 2 mal aus Ether ausgerührt. Man erhielt 9,1 g (82 %) tBuOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me)-pico x HCl als weiße Festsubstanz.

c) Darstellung von
 15 t-BuOOC-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me)-pico:

20 9,5 g tBuOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me)-pico x HCl (18,66 mMol) wurden zusammen mit 18,66 g (Boc)₂O (18,66 mMol) in 160 ml DCM vorgelegt, innerhalb von 5 min. mit 5,3 g (7,03 ml) DIPEA (41,05 mMol) versetzt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach weiterer Zugabe von DCM wurde mit 0,5 M HCl-Lösung gewaschen, bis im DCM kein DIPEA mehr vorhanden war (DC-Kontrolle), über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert.
 25 Durch Säulenchromatographie auf Kieselgel mit DCM und 0-5 % Methanol erhielt man 5,8 g (54 %) tBuOOC-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me)-pico als weiße Festsubstanz.

d) Darstellung von
 30 tBuOOC-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-1-Oxo)-pico:

35 5,8 g tBuOOC-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me)-pico (10,12 mMol) wurden zusammen mit 9,99 g 70 %iger m-Chlorperbenzoësäure (40,5 mMol) in 200 ml DCM 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Ammoniakgas bis zur Sättigung eingeleitet, 1 h bei Raumtemperatur gerührt, der Niederschlag abgesaugt, mit DCM gewaschen und das Filtrat nochmals mit Ammoniak gesättigt. Danach wurde die DCM Phase 3 mal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengegt. Man erhielt 5,95 g (100 %).

e) Darstellung von
 tBuOOC-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-1-MeO)-pico[⊕]·CH₃OSO₃[⊖]:
 45 5,95 g tBuOOC-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-1-Oxo)-pico (10,12 mMol) wurden in 25 ml DCM gelöst und mit 28 ml einer 5 %igen Dimethylsulfatlösung in DCM versetzt. Nach 5-stündi-

105

gem Rühren bei 40°C und Stehenlassen über Nacht bei Raumtemperatur wurde auf 100 ml DCM verdünnt, rasch 3 mal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeschränkt. Das erhaltene tBuOOC-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-1-MeO)-pico^Θ.CH₃OSO₃^Θ wurde als Rohprodukt in der nachfolgenden Umsetzung eingesetzt.

5 f) Darstellung von

tBuOOC-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-CN)-pico:

10

Das aus der obigen Umsetzung erhaltene Rohprodukt von tBuOOC-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-1-MeO)-pico^Θ.CH₃OSO₃^Θ wurde innerhalb von 20 min. zu einer Lösung von 1,1 g Natriumcyanid (21,3 mMol) in 50 ml DMF getropft, wobei die Temperatur durch Kühlung bei 23 - 25°C gehalten wurde. Nach weiteren 20 min. wurde DMF im Vakuum (1 mbar) abdestilliert, der Rückstand in Ether aufgenommen, nacheinander mit Wasser, KHSO₄-Lösung (pH 2), Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, die Etherphase über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeschränkt.

15

Nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Elutionsmittel DCM mit 0-2 % MeOH) erhielt man 4,1 g Festsubstanz, welche aus Ether ausgerührt wurde.

20

Ausbeute: 4,0 g (66 %) tBuOOC-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pro-

NH-3-(2-Me-6-CN)-pico

25 g) Darstellung von

tBuOOC-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-Ham)-pico:

30

3,95 g tBuOOC-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-CN)-pico (6,6 mMol) wurden zusammen mit 1,15 g Hydroxylaminhydrochlorid (16,52 mMol) und 5,12 g (6,78 ml) DIPEA (39,6 mMol) in 75 ml DCM (getrocknet über Molsieb) 2 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

35

Nach Zugabe von weiterem DCM wurde mit verd. Salzsäure (pH 4) gewaschen, die org. Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeschränkt. Die erhaltenen 4,2 g Rohprodukt von tBuOOC-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-Ham)-pico wurden als Rohprodukt in der nachfolgenden Umsetzung eingesetzt.

40

h) Darstellung von

tBuOOC-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-Am)-pico:

45

4,2 g Rohprodukt von tBuOOC-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-Ham)-pico wurden in einem Gemisch von 15 ml Essigsäure und 80 ml Ethanol über Pd/C (10 %ig) mit Wasserstoff 5 h bei 50°C hydriert. Anschließend wurde der Katalysator

106

tor abfiltriert, mit Ethanol gewaschen, das Filtrat im Vakuum (1 mbar) einrotiert, der Rückstand mehrfach mit Toluol/DCM kodestilliert, in 100 ml Ether aufgenommen und 3 mal mit je 4 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten Wasserphasen wurden im Vakuum (1 mbar) bei max. 35 - 40°C einrotiert und der Rückstand mit Ethanol kodestilliert. Man erhielt 4,2 g fast reines tBuOOC-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-Am)-pico x CH₃COOH (94 % über zwei Stufen) als weiße Festsubstanz.

10

i) Darstellung von

tBuOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-Am)-pico:

2,0 g tBuOOC-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-Am)-pico x CH₃COOH (2,96 mMol) wurden in 10 ml DCM zusammen mit 10 ml etherischer Salzsäure (Ether gesättigt mit HCl) 1 h 20 min. bei Raumtemperatur gerührt, anschließend im Vakuum einrotiert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mehrfach mit Essigester extrahiert. Die wäßrige Phase wurde im Vakuum (1 mbar) bei max. 35-40°C einrotiert und mehrfach mit Aceton kodestilliert. Nach säulenchromatographischer Trennung des erhaltenen Gemisches über Kieselgel (Elutionsmittel DCM/Methanol/Essigsäure 100/10/2 → 100/20/5) erhielt man 0,7 g tBuOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-Am)-pico x (HX)_{1,2} ($X^\ominus = Cl^-$ und/oder $CH_3CO_2^\ominus$), als weiße Festsubstanz, die unter Zersetzung ab 205°C schmolz.

Beispiel 230:

HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-Am)-pico:

30

2,2 g tBuOOC-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-Am)-pico x CH₃COOH (3,25 mMol) wurden in 30 ml DCM zusammen mit 15 ml etherischer Salzsäure mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt, währenddessen langsam ein Feststoff ausfiel. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit heißem DCM mehrfach ausgerührt und anschließend über Kieselgel chromatographiert (Fließmittel Methanol/25 % wäßrige Ammoniaklösung im Verhältnis 95/5). Man erhielt 1,3 g (94 %) HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-Am)-pico als weiße Festsubstanz, die ab 210°C unter Zersetzung schmolz.

40

Beispiel 231:

MeOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-Am)-pico:

0,45 g HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-3-(2-Me-6-Am)-pico (0,1 mMol) wurden in 30 ml Methanol (über Molekularsieb getrocknet) vorgelegt, tropfenweise mit 1 ml Thionylchlorid versetzt und 2 h unter Rückfluß gerührt. Nach weiterer Zugabe von 0,3 ml Thionylchlorid und

107

1 h Rühren unter Rückfluß wurde die Lösung im Vakuum einrotiert, mehrfach mit Methanol/DCM kodestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Fließmittel: DCM/Methanol/Essigsäure 100/20/5). Nach mehrfachem Kodestillieren mit 5 Toluol wurden 0,38 g MeOOC-CH₂-(D)-Chg-NH-3-(2-Me-6-Am)-pico·(HX)_{1,2} ($X^\ominus = Cl^-$ und/oder CH_3COO^\ominus) als weiße Festsubstanz erhalten, die bei 155-160°C schmolz.

Beispiel 232:

10 Boc-(D)-Chg-Pro-NH-2-(5-Am)-pico:

a) 5-Carboxamido-2-picolyamin:

15 Zu einer Lösung von 3,5 g (24 mMol) 2-Cyano-5-carboxamidopyridin in 80 ml Methanol und 20 ml konz. Ammoniak gab man 3 g Raney-Ni und hydrierte bei Raumtemperatur. Nach ca. 7 h war die Wasserstoffaufnahme vollständig.

20 Nach Absaugen des Katalysators wurde das Filtrat eingeengt und der Rückstand in 20 ml 2 N Salzsäure und 20 ml Methanol gelöst. Durch Zugabe von 150 ml Essigester kam es zur Abscheidung des Hydrochlorids, das abgesaugt und getrocknet wurde (3,7 g). Die freie Base schmolz bei 198-202°C.

b) 5-Cyano-2-picolyamin:

25 41 g (0,22 Mol) 5-Carboxamido-2-picolyamin wurden in 150 ml Methanol und 300 ml Methylenechlorid suspendiert, auf 10°C abgekühlt und durch Zugabe von 150 ml Triethylamin in Lösung gebracht. Anschließend tropfte man eine Lösung von 47,6 g (0,22 Mol) (Boc)₂O zu und ließ 4 h bei Raumtemperatur nachröhren.

30 Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit einer gesättigten K_2CO_3 -Lösung versetzt und 5 x mit Methylenechlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und das Lösungsmittel, gegen Ende unter Zusatz von Toluol, abdestilliert.

35 5,4 g des Rückstands wurden in 40 ml Dioxan und 15 ml Methylenechlorid suspendiert, mit 4,3 g Pyridin versetzt und anschließend bei 0°C 5,2 g Trifluoressigsäureanhydrid zuge-tropft, wobei eine klare Lösung auftrat.

40 Nach Zugabe von 100 ml Wasser wurde mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit verd. Zitronensäure-, $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Abziehen des Lösungsmittels verblieb ein gelbes Öl (ca. 5 g), das man in 15 ml Isopropanol und 30 ml Essigester löste und mit 35 ml etherischer Salzsäurelösung versetzte. Nach Stehen über

108

Nacht wurde das ausgefallene Hydrochlorid abgesaugt und getrocknet. Man isolierte 4 g weiße Kristalle. Fp 230-234°C.

- c) Boc-(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(5-cyano-2-picoly1)amid:

5

Herstellung analog Beispiel 219, Stufe b) durch Kupplung von Boc-(D)-Cyclohexylglycyl-prolin mit 5-Cyano-2-picoly1amin. Weiße Kristalle, Fp 128-129°C

- 10 d) Boc-D-Cyclohexylglycyl-prolin-(6-amidino-2-picoly1)amid:

Die Amidierung der vorstehenden Verbindung erfolgte analog Beispiel 218, Stufe d).

Acetat: Weiße Kristalle, Fp 98-100°C (Zersetzung);

15 FAB-MS: 487 (M+H⁺)

Beispiel 233:

H-(D)-Chg-Pro-NH-2-(5-Am)-pico:

- 20 Die Verbindung 233, Stufe d) wurde nach Standardbedingungen entschützt.

Dihydrochlorid: Weiße Kristalle, Fp 233-235°C (Zersetzung)

FAB-MS: 386 (MH⁺).

- 25 Beispiel 234:

HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-2-(5-Am)-pico:

Analog Beispiel 221, Stufe a), b), c) und d) wurde aus

Boc-(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(5-cyano-2-picoly1)amid durch Ab-

30 spaltung der Boc-Gruppe, wobei keine Amidbildung auftrat, N-Alkylierung mit Bromessigsäure-t-butylester, Amidinbildung und saure Verseifung des t-Butylesters die Titelverbindung erhalten.

Weiße Kristalle, Fp 162-4°C,

FAB-MS: 445 (MH⁺)

35

Beispiel 235:

HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-5-(2-Am)-pym:

- a) 2-Thiomethyl-5-Aminomethylpyrimidinhydrochlorid:

40

28,1 g (182,2 mMol) 2-Thiomethyl-5-formyl-pyrimidin (z.

Arnold et al. J. Heterocyclic Chem. 1991, 28, 1281) wurden in 880 ml MeOH/THF (1:1) bei -23°C vorgelegt. Nach Zugabe von

45 12,8 g (34,3 mMol) CeCl₃ x 7H₂O wurden portionsweise 5,19 g (137,2 mMol) Natriumborhydrid zugefügt. Nach 1,5 h Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung mit 1,5 L ges. NaCl-Lsg. versetzt und diese Mischung mit DCM (4 x 130 ml) extrahiert. Die

109

vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und im Vakuum eingeengt. Ausbeute: 26,9 g.

26,89 g (172,14 mMol) 2-Thiomethyl-5-hydroxymethyl-pyrimidin
5 wurden in 390 ml DCM (abs.) gelöst und nach Zugabe von 1 Tropfen DMF und 27 ml (370,37 mMol) SOCl_2 45 min. bei 0°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung zur Trockne eingeengt.

10 Das so erhaltene 2-Thiomethyl-5-chlormethyl-pyrimidin wurde zusammen mit 16,79 g (258,2 mMol) NaN_3 in 84 ml DMSO über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Aufgrund eines unvollständigen Umsatzes wurden weitere 4,2 g NaN_3 zugefügt. Nach weiteren 2 h Reaktionszeit war das Chloridderivat vollständig
15 umgesetzt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch in 300 ml Wasser gegossen und die wäßrige Phase mit Et_2O (5 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser (3 x 25 ml) gewaschen, getrocknet und anschließend der Ether im Vakuum fast vollständig entfernt.

20 Die konzentrierte etherische 2-Thiomethyl-5-azidomethyl-pyrimidin-Lösung wurde in 28 ml THF gelöst und vorsichtig zu einer Lösung von 45,15 g (172,1 mMol) Ph_3P in 84 ml THF unter Eiskühlung gegeben. Nach 15 min. wurde die Eiskühlung entfernt, 4,65 ml Wasser zum Reaktionsgemisch gegeben und die Reaktionslösung 18 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockne eingeengt und der erhaltene Rückstand in 70 ml 3N HCl aufgenommen. Die wäßrige Lösung wurde mit Essigester/ Et_2O (1/1; 4 x 50 ml) gewaschen.
25 Anschließend wurde die Lösung mit Na_2CO_3 auf pH 9 eingestellt und mit DCM (12 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde in DCM/Essigester gelöst und das freie Amin mit Dioxan/HCl als Hydrochlorid gefällt. Ausbeute: 30,48 g.

30
35 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, δ in ppm): 2,55 (s, 3H, CH₃); 4,1 (q, 2H, N-CH₂); 8,8 (s, 2H, Ar-H); 10,8 (sb, NH)

b) BOC-Pro-NH-5-(2-SMe)-pym:

40 12,9 g (60 mMol) Boc-Pro-OH wurden zusammen mit 15 g (65,8 mMol) 2-Thiomethyl-5-aminomethylpyrimidinhydrochlorid und 61,4 ml (359 mMol) DIPEA in 150 ml DCM bei 0°C vorgelegt. Nach Zugabe von 63,4 ml PPA (50 %ig in Essigester) wurde das
45 Reaktionsgemisch bei 0°C - Raumtemperatur 6 h gerührt. Nachdem das Boc-Pro-OH vollständig umgesetzt war (DC-Kontrolle: DCM/MeOH 95:5), wurde das Reaktionsgemisch in 300 ml Essig-

110

ester aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 20 %iger Natriumhydrogensulfatlösung (2x), Wasser (2x) und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase mit Natriumsulfat wurde Essigester im Vakuum entfernt. Es verblieben 16,7 g des gewünschten Produktes.

5
c) Boc-Pro-NH-5-(2-SO₂Me)-pym:

10 20,5 g (58,1 mMol) Boc-Pro-NH-5-(2-SMe)-pym wurden bei Raumtemperatur in 700 ml DCM vorgelegt. Anschließend wurden 42,94 g (174 mMol) m-CPBA portionsweise innerhalb 30 min. zu der Lösung gefügt. Nach insgesamt 2 h Reaktionszeit wurde das Reaktionsgemisch mit 20 %iger NaHSO₄ (2x), 5 %iger NaHCO₃-Lsg. (6x) und 20 %iger Na₂S₂O₅-Lsg. (3x) extrahiert. Nach Trocknen der Lösung und Entfernen des DCM's verblieben 21,7 g des Sulfons Boc-Pro-NH-5-(2-SO₂Me)-pym.

15
d) Boc-Pro-NH-5-(2-CN)-pym:

20 21,7 g (56,4 mMol) Boc-Pro-NH-5-(2-SO₂Me)-pym wurden in 30 ml DMSO gelöst und nach Zugabe von 2,84 g NaCN über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung in 150 ml Wasser gegossen und die wäßrige Lösung mit DCM (5 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (5x) und Wasser (2x) gewaschen. Nach Trocknen und Einengen der organischen Lösung erhielt man 15,3 g des gewünschten Cyanids.

25
e) H-Pro--NH-5-(2-CN)-pym x 3 TFA:
30

35 13,98 g (42,1 mMol) Boc-Pro-NH-5-(2-CN)-pym wurden in DCM vorgelegt. Nach Zugabe von 13 ml (170 mMol) TFA ließ man die Lösung bis zum vollständigen Umsatz des Eduktes bei Raumtemperatur röhren (DC-Kontrolle). Nach Einengen der Lösung im Vakuum verblieb das gewünschte Salz, welches in den Folgereaktionen ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

40
f) H-(D)-Chg-Pro-NH-5-(2-CN)-pym x 3 TFA:

45 10 mMol H-Pro-NH-5-(2-CN)-pym x 3 TFA, 2,44 g (9,5 mMol) Boc-D-Chg-OH und 9,8 ml (57 mMol) DIPEA wurden bei 0°C vorgelegt. Nach Zugabe von 10,1 ml PPA (50 %ig in Essigester) ließ man das Reaktionsgemisch unter Röhren innerhalb von 6 h auf Raumtemperatur kommen. Zur Aufarbeitung wurde es mit 300 ml Essigester verdünnt und die organische Phase mit 20 %iger Natriumhydrogensulfatlösung (2x), Wasser (2x) und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase

111

mit Natriumsulfat wurde Essigester im Vakuum entfernt. Es verblieben 4,74 g des gewünschten Produktes. Das so erhaltene Rohprodukt wurde wie oben beschrieben in das entsprechende Trifluoressigsäuresalz überführt.

5

- g) tBuOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-5-(2-CN)-pym:

4,1 g (11,07 mMol) H-(D)-Chg-Pro-NH-5-(2-CN)-pym x 3 TFA wurden zusammen mit 1,68 g (12,17 mMol) Kaliumcarbonat und 10 1,63 ml (11,07 mMol) Bromessigsäure-t-butylester bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde das Kaliumcarbonat abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde in Essigester gelöst und die organische Lösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung (5 %ig) und ges. 15 Natriumchloridlösung gewaschen. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt (Rohausbeute: 3,66 g). Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (DCM/MeOH 98/2 + 0,5 % konz. NH₃-Lsg.) gereinigt. Man erhielt 1,3 g des reinen Produktes.

20

- h) tBuOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-5-(2-Am)-pym:

1,3 g (2,68 mMol) tBuOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-5-(2-SMe)-pym 25 wurden in 15 ml EtOH gelöst und nach Zugabe von 0,5 g (6,71 mMol) Hydroxylammoniumchlorid und 2,5 ml DIPEA 4 h bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingeengt und in DCM aufgenommen. Nach Waschen der organischen Lösung mit wenig Wasser, Trocknen und Einengen der Lösung wurde das Rohprodukt wieder in EtOH gelöst und nach 30 Zugabe von Raney-Nickel 4 h bei 60°C unter einer Wasserstoffatmosphäre hydriert. Nach Abfiltrieren des Raney-Nickels wurde die ethanolische Lösung eingeengt und das Rohprodukt mittels einer Säulentrennung über Kieselgel (DCM/MeOH/50 % HOAc 40/10/2) gereinigt. Ausbeute: 250 mg.

35

- i) HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-5-(2-Am)-pym:

250 mg tBuOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-5-(2-Am)-pym wurde mit TFA/ 40 DCM zur Säure gespalten und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (MeOH/3 % konz. NH₃). Ausbeute: 108 mg. MS: 446 (M+H⁺), 369

112

Beispiel 236:

(D)-Man-Pro-NH-4-(1-Am)-pip:

- Eine Lösung von 4,2 g (12,6 mMol) O-Tetrahydropyranyl-(D)-
 5 2-phenyl-2-hydroxyacetyl-(L)-prolin (WO 93/18060) in 40 ml THF
 wurde nach Zugabe von 1,9 g (12,6 mMol) 1-Hydroxybenzotriazol und
 3,3 g (25 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid 4 h bei Raumtemperatur
 gerührt. Der ausgefallene Harnstoff wurde abgesaugt und mit wenig
 THF nachgewaschen.
- 10 Zu diesem Filtrat wurde bei 5°C eine Lösung von 2,9 (12,6 mMol)
 1-Amidino-4-aminomethyl-piperidin-dihydrochlorid und 1,6 g
 Natriumhydrogencarbonat in 6 ml Wasser zugefügt. Nach 48 h Rühren
 bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel weitgehend ab-
 destilliert, der Rückstand in Ethanol aufgenommen, von Ungelöstem
 15 abfiltriert und erneut eingeengt.
 Der Rückstand wurde über eine Kieselgelsäule mit einem
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/50\%$ igem Essigsäure-Gemisch (45/5/1,5) gereinigt. Das
 Eluat der einheitlichen Fraktionen wurde abdestilliert, gegen
 Ende mit Toluol als Zusatz, und der Rückstand aus 50 ml Aceton
 20 unter Zusatz von wenig Wasser umkristallisiert. Man isolierte
 3,5 g Acetat in Form weißer Kristalle, Fp 199-202°C (Zersetzung);
 FAB-MS: 388 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 239:

25 Boc-(D)-Phe-Pro-NH-(2-MeO)-pAmb:

a) Boc-Pro-(4-cyano-2-methoxy)-benzylamid:

- 30 16,0 g Boc-Prolin (50 mMol), gelöst in 80 ml THF, wurden mit
 5,7 g Hydroxysuccinimid und 10,2 g DCC 30 min. bei 0°C ge-
 rührt. Anschließend wurden 8,0 g (50 mMol) 4-Amino-
 methyl-3-methoxy-benzonitril, gelöst in 50 ml THF, bei 0°C
 hinzugeropft und 20 h bei RT gerührt. Der Feststoff wurde
 abfiltriert, das Filtrat mit dem gleichen Volumen Essigester
 35 versetzt und mit kalter 5 %iger NaHSO_4 -Lösung sowie gesättig-
 ter NaCl-Lösung gewaschen. Man erhielt 11,5 g (65 %) Produkt.

^1H -NMR (DMSO- d_6 ; δ in ppm): 8,38 (m, NH); 7,50 - 7,35 (m, 3H);
 4,40 - 4,05 (m, 3H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{Ar}/\text{N}-\text{CH}-\text{CO}$); 3,87 (s, OCH_3); 3,50 -
 40 3,25 (m, 2H; $\text{N}-\text{CH}_2$); 2,2,5 - 2,00 (m, 1H); 1,90 - 1,65 (m,
 3H); 1,40 und 1,30 (2s; 9H)

b) H-Pro-(4-cyano-2-methoxy)-benzylamid:

- 45 11,4 g (31,7 mMol) Boc-Prolin-(2-methoxy-4-cyano)-benzylamid
 wurden in 130 ml DCM gelöst und bei 0 - 5°C mit HCl-Gas ge-
 sättigt. Nach 2 h war die Boc-Gruppe vollständig abgespalten.

113

Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt ohne weitere Reinigung in den Folgereaktionen eingesetzt.

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 10,25 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 7,50
 (d, 1H); 7,42 (dd, 1H); 7,39 (d, 1H); 4,40 - 4,20 (m, 3H);
 3,88 (s, 3H); 3,20 (m, 2H); 2,35 (m, 1H); 2,00 - 1,80 (m, 3H)

c) Boc-(D)-Phe-Pro-(4-cyano-2-methoxy)-benzylamid:

10 3,54 g (13,35 mMol) Boc-(D)-Phe-Pro-OH, 9,9 ml DIPEA und
 4,80 g (13,35 mMol) H-Pro-(4-cyano-2-methoxy)-benzylamid
 Hydrochlorid wurden bei -5°C mit 11,1 ml (15,0 mMol) PPA
 (50 %ig in Essigester) in 100 ml DCM vereinigt und 2 h bei
 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde nacheinander mit 1N
 15 NaOH, 1N HCl und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und
 über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels er-
 hielt man 6,5 g (96 %) des Produkts.

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 8,75/7,88 (1H, NH (2 Rotamere)),
 7,5 - 7,1 (9H, Aromaten-H und NH), 4,4 - 4,1 (4H, CH₂ und
 2 x CH), 3,85 (3H, OCH₃), 3,7 - 3,4 (2H, CH₂), 3,0 - 2,7 (2H,
 CH₂), 2,3 - 1,5 (4H, 2 x CH₂), 1,3 - 1,1 (9H, Boc)

d) Boc-(D)-Phe-Pro-(4-amidino-2-methoxy)-benzylamid:
 25

Das Nitril aus der vorhergehenden Stufe wurde analog A.III.1.
 zu 4,6 g Amidin-Hydrojodid umgesetzt.
 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,25/8,85 (4H, Amidin), 8,75/7,95
 (1H, NH (2 Rotamere)), 7,4 - 7,1 (9H, Aromaten-H und NH),
 30 4,45 - 4,10 (4H, CH₂ und 2 x CH), 3,90 (3H, OCH₃), 3,65 -
 ca. 3,4 (2H, CH₂), 3,0 - 2,7 (2H, CH₂), 1,95 - 1,55 (4H,
 2 x CH₂, 1,3 - 1,2 (9H, Boc))

Beispiel 240:

35 H-(D)-Phe-Pro-NH-(2-MeO)-pAmb:

Das Amidin-Hydrojodid (Beispiel 239) wurde über einen Acetat-
 ionenaustauscher (IRA 420) zum Amidin-Hydroacetat umgesetzt, dann
 in 50 ml DCM gelöst und bei 0°C mit HCl-Gas gesättigt. Nach 1 h
 40 wurde das Lösungsmittel abgezogen. Man erhielt 3,0 g des Amidins
 als Dihydrochlorid.

1H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,50/9,27 (4H, Amidin), 8,80 (3H,
 NH₃⁺), 8,75 (1H, NH), 7,50 - 7,20 (8H, Aromaten-H), 4,35 - 4,10
 (4H, CH₂ und 2 x CH), 3,90 (3H, OCH₃), ca. 1,9 - 1,35 (4H, 2 x
 45 CH₂)

114

Beispiel 241:

Boc-(D)-Phe(4-MeO)-Pro-NH-(2-MeO)-pAmb:

a) Boc-(D)-Phe(4-MeO)-Pro-(4-cyano-2-methoxy)-benzylamid:

5

1,55 g (5,25 mMol) Boc-(D)-Phe(4-OMe)-OH, 3,9 ml DIPEA und 1,55 g (5,25 mMol) Prolin-(2-methoxy-4-cyano)-benzylamid-hydrochlorid wurden bei -5°C mit 4,4 ml (5,9 mMol) PPA (50 %ig in Essigester) in 35 ml DCM vereinigt und 1 h bei 0°C geführt. Das Reaktionsgemisch wurde nacheinander mit 1N NaOH, 1N HCl und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels blieben 2,4 g Feststoff zurück.

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 8,72 und 7,87 (t, 2H); 7,42 (1H); 7,35 (m, 3H); 7,15 (d, 2H); 6,85 (d, 2H); 7,00/6,70 (2d, 1H (2 Rotamere)) 1H; 4,40 - 4,10 (m, 4H); 3,85 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,05 - 2,55 (m, 2H); 1,95 - 1,55 (m, 4H); 1,2 (s, 9H)

b) Boc-(D)-Phe(4-MeO)-Pro-NH-(2-MeO)-pAmb:

20

2,4 g des Nitrils (Beispiel 241/a) wurden analog A.III.1. nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel: DCM/MeOH 9:1) zu 1,7 g des Amidin-Hydrojodids umgesetzt.

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,25/8,85 (4H, Amidin), 7,95 (1H, NH), 7,4 - 6,8 (8H, Aromaten-H und NH), 4,4 - 4,1 (4H, CH₂ und 2 x CH), 3,90/3,70 (6H, 2 x OCH₃), ca. 3,7 - 2,9 (2H, CH₂), 3,0 - 2,6 (2H, CH₂), 1,9 - 1,5 (4H, 2 x CH₂), 1,3 - 1,2 (9H, Boc)

30

Beispiel 242:

H-(D)-Phe(4-MeO)-Pro-NH-(2-MeO)-pAmb:

1,7 g des Amidin-Hydrojodids (Beispiel 241) wurde über einen 35 Acetationenaustauscher (IRA 420) ins Acetatsalz umgewandelt und dann die Boc-Gruppe analog Beispiel 240 abgespalten. Man erhielt 1,0 g des Dihydrochlorids.

40 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,50/0,25 (4H, Amidin), 8,85 - 8,65 (4H, NH und NH₂⁺), 7,50 - 7,30 und 7,15/6,90 (7H, Aromaten-H), 4,28 - 4,05 (4H, CH₂ und 2 x CH), 3,90/3,75 (6H, 2 x OCH₃), 3,20 - 2,85 (2H, CH₂), 1,95 - 1,40 (4H, 2 x CH₂); FAB-MS: 454 (M+H⁺)

45

Beispiel 243:

HOOC-CH₂-(D)-Phe(4-MeO)-Pro-NH-(2-MeO)-pAmb:

Die Boc-Gruppe der Verbindung aus Beispiel 241 a) wurde analog
 5 Beispiel 240 gespalten. 3,5 g dieses Spaltprodukts wurden in 80 ml DCM gelöst und zusammen mit 4,45 ml DIPEA und 1,09 ml Bromessigsäure-tert-butylester bei Raumtemperatur 3 Tage gerührt. Das Produkt wurde wie in Beispiel 246 a) aufgearbeitet. 3,0 g der entstandenen Verbindung tBuOOC-CH₂-(D)-Phe(4-MeO)-Pro-(2-methoxy-
 10 4-cyano)-benzylamid wurden analog Beispiel 246 b) mit Hydroxylaminhydrochlorid umgesetzt und 3,1 g des entstandenen Hydroxyamidins mit 185 mg Raney-Nickel in 65 ml Methanol, dem 0,31 ml Eisessig zugesetzt war, bei 50°C zum Amidin-Hydroacetat hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das tBuOOC-CH₂-(D)-Phe(4-MeO)-
 15 Pro-(2-MeO)-pAmb Hydroacetat über Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: DCM + 10 % Methanol + 2 % (50 %ige) Essigsäure). Es wurden 1,3 g des tert.-Butylesters erhalten (FAB-MS: 568 (M+H⁺)) und 1,15 g davon analog Beispiel 246 d) zu 850 mg HOOC-CH₂-(D)-Phe(4-MeO)-Pro-NH-(2-MeO)-pAmb umgesetzt.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,9 - 9,7 und 9,2 - 9,0 (2H, NH₂⁺), 9,60/9,35 (4H, Amidin), 7,50 - 6,73 (5H, Aromaten-H), 4,50 - 3,45 (8H, 3 x CH₂ und 2 x CH), 3,90 (3H, OCH₃), 3,73 (3H, OCH₃), 3,40 - 3,27 und 3,06 - 2,87 (2H, CH₂), 2,43 - 1,25 (4H, 2 x CH₂)

25

Beispiel 244:

Boc-(D)-Chg-Pro-NH-(2-MeO)-pAmb:

a) Boc-(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(2-methoxy-4-cyano)-benzylamid:
 30

Zu 10,0 g (28,2 mMol) Boc-(D)-Chg-Pro-OH in 70 ml absolutem Dichlormethan wurden bei -5°C 20,8 ml DIPEA (121 mMol), 4,58 g (28,2 mMol) 2-Methoxy-4-cyano-benzylamin und 25 ml PPA (50 %ige Lösung in Essigester) gegeben und 2 h bei 0°C gerührt.

Die Lösung wurde anschließend nacheinander mit 0,5 N Natronlauge, 1N HCl und gesättigte Kochsalzlösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel vollständig im Vakuum abgezogen. Das in nahezu quantitativer Ausbeute angefallene Produkt wurde ohne weitere Reinigung in den Folgeschritten umgesetzt.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 7,9 (1H, NH), 7,45 und 7,35 (3H, Aromaten-H), 7,1 (1H, NH), 4,45 - 3,50 (6H, 2 x CH₂ und 2 x CH), 3,86 (3H, OCH₃), 2,2 - 1,0 (24H, Cyclohexyl + 2 x CH₂ + Boc)

116

- b) Boc-(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(2-methoxy-4-hydroxy-amidino)-benzylamid:

12,0 g (24 mMol) des Cyano-Edukts (a) wurden analog Beispiel 246 b) mit Hydroxylaminhydrochlorid umgesetzt. Das Produkt fiel als voluminöser Niederschlag nahezu quantitativ aus.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,7 - 9,5 (1H, OH), 5,8 (2H, NH₂)

- 10 c) Boc-(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

Die Hydroxyamidino-Verbindung (b) wurde analog Beispiel 243 mit Raney-Nickel hydriert. Das Produkt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/10 % - 20 % MeOH/2 % (50 %ige) Essigsäure) gereinigt.

Man erhielt 10,5 g des Amidins als Acetat-Salz (Ausbeute: 75 % - ausgehend vom Nitril (a));

- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): die Amidinogruppe zeigt als Acetat-Salz ein extrem breites Signal von ca. 10 - 8 ppm; 7,95 (1H, NH), 7,4 - 7,3 (3H, Aromaten-H), 7,05 (1H, NH), 4,4 - 3,4 (6H, 2 x CH₂ und 2 x CH), 3,89 (3H, OCH₃), 2,2 - 1,0 (24H, Cyclohexyl + 2 x CH₂ + Boc)

25

Beispiel 245:

H-(D)-Chg-Pro-NH-(2-MeO)-pAmb:

10,5 g des Boc-(D)-Chg-Pro-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamids wurden in 200 ml/10 ml absolutem Dichlormethan/MeOH gelöst und bei 0 - 5°C 1 h mit HCl begast. Man rührte eine weitere Stunde bei 0°C, zog das Lösungsmittel vollständig im Vakuum ab und erhielt 7,6 g (86 %) des Produkts als Dihydrochlorid.

- 35 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,60 und 9,33 (4H, Amidin), 8,87 (1H, NH), 8,62 (3H, NH₃⁺), 7,5 - 7,3 (3H, Aromaten-H), 4,45 - 4,15 (4H, CH₂ und 2 x CH), 3,95 (3H, OCH₃), 3,95 - 3,82 (1H, CH₂), 3,65 - 3,55 (1H, CH₂), 2,2 - 1,0 (15H, Cyclohexyl und 2 x CH₂)

Beispiel 246:

- 40 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-(2-MeO)-pAmb:

- (a) N-tert.-Butyloxycarbonylmethyl-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(2-methoxy-4-cyano)-benzylamid:

- 45 0,72 g (1,65 mMol) H-(D)-Chg-Pro-(2-methoxy-4-cyano)-benzylamid Hydrochlorid wurden in 30 ml absolutem Dichlormethan vorgelegt. Nach Zugabe von 1 ml (5,8 mMol) DIPEA wurde bei Raum-

117

temperatur in 40 min eine Lösung aus 1,65 mMol Bromessigsäure-tert.-butylester und 15 ml Dichlormethan hinzugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 3 Tage bei Raumtemperatur ge-
 röhrt, dann nacheinander mit 0,5 N Natronlauge, 0,5 NHCl und
 5 gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen er-
 hielt man 0,7 g des Rohprodukts, welches ohne weitere Reini-
 gung in den Folgeschritten eingesetzt wurde.

10 (b) N-tert.-Butyloxycarbonylmethyl-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(2-methoxy-4-hydroxyamidino)-benzylamid:

15 1,45 g (2,8 mMol) des 2-Methoxy-4-cyano-benzylamids (a) wur-
 den in 20 ml Dichlormethan/MeOH 1:1 gelöst und zusammen mit
 0,49 g (7,1 mMol) Hydroxylaminhydrochlorid und 2,8ml DIPEA
 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abziehen des Lösungs-
 mittels wurde das Produkt in Dichlormethan aufgenommen, mit
 Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und getrock-
 net. Man erhielt 1,2 Rohprodukt, welches direkt weiter einge-
 setzt wurde.

20 (c) N-tert.-Butyloxycarbonylmethyl-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

25 Die Hydroxyamidino-Verbindung (b) wurde analog Beispiel 243 mit Raney-Nickel hydriert. Man erhielt nach säulenchromato-
 graphischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel: Dichlorme-
 than/10 % - 20 % MeOH/2 % (50 %ige) Essigsäure) 0,5 g Produkt
 als Acetat-Salz.

30 (d) N-Hydroxycarbonylmethyl-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(2-me-
 thoxy-4-amidino)-benzylamid:

35 0,5 g (0,85 mMol) des Amidino-Acetat-Salzes (c) wurden in 25 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Bei 0 - 5°C leitete man bis zur Sättigung des Lösungsmittels HCl-Gas ein. Nach 40 min wurde eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man 370 mg sau-
 beres Produkt als Dihydrochlorid.

40 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,57 und 9,33 (4H, Amidin); 9,8 - 9,1 (2H, NH₂⁺), 7,6 - 7,3 (3H, Aromaten-H); 4,5 - 4,1 (4H, 1 x CH₂ und 2 x CH); 3,93 (3H, OCH₃), 3,9 - 3,4 (4H, 2 x CH₂), 2,3 - 1,0 (15H, Cyclohexyl und 2 x CH₂)

118

Beispiel 247:

Boc-(D)-Chg-Aze-NH-(2-MeO)-pAmb:

- 5 (a) Boc-(L)-Azetidin-2-carbonsäure-(2-methoxy-4-cyano)-benzylamid:

Zu 2,12 g Boc-(L)-Azetidin-2-carbonsäure (10,5 mMol) in 50 ml THF wurden bei 0 - 5°C 1,22 g (10,5 mMol) Hydroxysuccinimid und 2,18 g (10,5 mMol) DCC gegeben und 30 min gerührt. Dann 10 gab man bei 0 - 5°C 2,10 g (10,5 mMol) 2-Methoxy-4-cyano-benzylamin Hydrochlorid und zuletzt 1,48 ml Et₃N hinzu. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Harnstoff wurde über eine Filternutsche abgetrennt, das Filtrat in Essigester aufgenommen und nacheinander mit 0,5 N HCl, 0,5 N Natronlauge und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde über Na₂SO₄ getrocknet und dann vollständig unter Vakuum abgezogen. Man erhielt 3,1 g (85 %) Produkt, welches ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 8,5 (1H, NH); 7,48 und 7,40 - 7,25 (3H, Aromaten-H); 4,55 (dd, 1H, CH); 4,45 - 4,15 (2H, CH₂), 3,88 (3H, OCH₃), 3,9 - 3,7 (2H, CH₂), 2,5 - 2,3 (1H, CH₂); 2,15 - 1,95 (1H, CH₂); 1,35 (9H, Boc)

- 25 (b) (L)-Azetidin-2-carbonsäure-(2-methoxy-4-cyano)-benzylamid:

3,0 g (8,7 mMol) Boc-Aze-(2-methoxy-4-cyano)-benzylamid wurden analog Beispiel 239 (b) in nahezu quantitativer Ausbeute zum gewünschten Produkt (b) umgesetzt.

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 10,0 - 9,85 (1H, NH₂⁺), 7,50 und 7,45 - 7,35 (3H, Aromaten-H); 5,10 - 4,95 (1H, CH); 4,35 (d, 2H, CH₂); 4,05 - 3,65 (2H, CH₂); 3,89 (3H, OCH₃); 2,8 - 2,6 (1H, CH₂); 2,5 - 2,3 (1H, CH₂)

- 35 (c) Boc-(D)-Cyclohexylglycyl-(L)-azetidin-2-carbonsäure-(2-methoxy-4-cyano)-benzylamid:

40 2,2 g Boc-(D)-Chg-OH wurden analog Beispiel 241 (a) mit 2,4 g H-Aze-(2-methoxy-4-cyano)-benzylamidhydrochlorid umgesetzt. Man erhielt 3,5 g

119

(d) Boc-(D)-Cyclohexylglycyl-(L)-azetetin-2-carbonsäure-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid:

5 3,4 g des Nitrils (c) wurden analog Beispiel 246(b) mit Hydroxylaminhydrochlorid umgesetzt und das entstandene Hydroxyamidin mit Raney-Nickel analog Beispiel 243 hydriert. Man erhielt 3,1 g des Amidins als Hydroacetat.

Beispiel 248:

10 H-(D)-Chg-Aze-NH-(2-MeO)-pAmb:

3,1 g der Boc-Verbindung (Beispiel 247) wurden analog Beispiel 245 zum Dihydrochlorid gespalten.

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,45/9,20 (4H, Amidin); 9,0 (1H, NH); 8,55 (3H, NH₃⁺); 7,45/7,40 (3H, Aromaten-H); 4,75 - 4,10 (4H, CH₂ und 2 x CH); 3,90 (3H, OCH₃), 2,7 - 1,0 (13 H, Cyclohexyl und CH₂)

Beispiel 249:

Boc-(D)-Chg-Pro-NH-(2-iPrO)-pAmb:

20 4,1 g (11,5 mMol) Boc-(D)-Chg-Pro-OH wurden analog Beispiel 239 (a) mit je einem Äquivalent Hydroxysuccinimid, DCC, 4-Aminomethyl-3-isopropoxy-benzenonitril Hydrochlorid und Et₃N umgesetzt. Man erhielt 5,7 g (94 %) Rohprodukt, welches ohne weitere

25 Reinigung in den Folgeschritten eingesetzt wurde.

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, δ in ppm): 7,85 (1H, NH); 7,43 und 7,30 (3H, Aromaten-H); 7,08 (1H, NH); 4,80 - 3,50 (7H, 2 x CH₂, 3 x CH); 2,2 - 1,0 (30H, Boc + Cyclohexyl + 2 x CH₃ + 2 x CH₂)

30 Beispiel 250:

H-(D)-CHg-Pro-NH-(2-iPro)-pAmb:

35 5,7 g der Boc-Verbindung (Beispiel 249) wurden analog Beispiel 246 (b) mit Hydroxylaminhydrochlorid umgesetzt und das entstandene Hydroxyamidin analog Beispiel 243 mit Raney-Nickel hydriert. Das dabei entstandene Amidin-Hydroacetat wurde analog Beispiel 245 gespalten. Man erhielt 3,1 g des Produkts als Dihydrochlorid.

40 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,40/9,15 (4H, Amidin); 8,75 (1H, NH); 8,55 (3H, NH₃⁺); 7,40 - 7,25 (3H, Aromaten-H); 4,80 (1H, CH); 4,4 - 3,5 (6H, 2 x CH₂ und 2 x CH); 2,3 - 1,0 (15H, Cyclohexyl und 2 x CH₂), 1,3 (6H, 2 x CH₃)

120

Beispiel 251:

Boc-(D)-Chg-Pro-NH-(2-Cl)-pAmb:

(a) Boc-Prolin-(2-chlor-4-cyano)-benzylamid:

5

5,4 g (24 mMol) Boc-Pro-OH wurden analog Beispiel 244 (a) mit 20 ml PPA, 17,9 ml DIPEA und 4,0 g (24 mMol) 2-Chlor-4-cyano-benzylamin zum Boc-Pro-(2-chlor-4-cyano)-benzylamid umgesetzt. Man erhielt 7,0 g (80 %) Produkt.

10

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 8,57 (1H, NH); 8,05 - 7,45 (3H, Aromaten-H); 4,50 - 4,10 (3H, CH₂ und CH); 3,4 - 3,2 (2H, CH₂); 2,25 - 1,70 (4H, 2 x CH₂); 1,4 - 1,3 (9H, Boc)

15

(b) Prolin-(2-chlor-4-cyano)-benzylamid-hydrochlorid:

Die Boc-Gruppe wurde analog Beispiel 239 (b) abgespalten. Man erhielt 5,6 g (97 %) des Hydrochlorids.

20

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 10,2 und 8,6 (NH₂⁺), 9,45 (1H, NH); 8,05 - 7,50 (3H, Aromaten-H); 4,45 (d, 2H, CH₂); 4,28 (1H, CH); 3,20 (2H, CH₂), 2,40 - 1,80 (4H, 2 x CH₂)

(c) Boc-(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(2-chlor-4-cyano)-benzylamid:

25

4,76 g (18,7 mMol) Boc-(D)-Cyclohexylglycin wurden analog Beispiel 241 (a) mit 15,5 ml PPA, 14 ml DIPEA und 5,6 g (18,7 mMol) des Hydrochlorids (b) zum Boc-(D)-Chg-Pro-(2-chlor-4-cyano)-benzylamid umgesetzt. Man erhielt 8,7 g (92 %) Produkt.

30

(d) Boc-(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(2-chlor-4-hydroxyamino)-benzylamid:

35

Die Cyano-Gruppe der Substanz (c) wurde analog Beispiel 246 (b) mit Hydroxylamin in nahezu quantitativer Ausbeute zum Boc-(D)-Chg-Pro-(2-chlor-4-hydroxyamidin)-benzylamid umgesetzt. Man erhielt 4,6 g Produkt.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,75 (1H, OH); 5,90 (2H, NH₂)

40

(e) Boc-(D)-Cyclohexyl-prolin-(2-chlor-4-amidino)-benzylamid:

45

4,6 g des Hydroxyamidins (d) wurden analog Beispiel 243 mit Raney-Nickel zum Amidin hydriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/15 % MeOH/2 % (50 %ige) Essigsäure) erhielt man 5,4 g des Amidins als Acetat-Salz.

¹H-NMR (DMSO-d₆, ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): das Signal des Amidins als Acetat-Salz ließ sich wegen seiner Breite nicht

121

lokalisieren; 8,15 (1H, NH), 7,9 - 7,5 (3H, Aromaten-H), 7,05 (1H, NH), 4,5 - 3,4 (6H, 2 x CH₂ und 2 x CH), 2,2 - 1,0 (24, Cyclohexyl + 2 x CH₂ + Boc)

5 Beispiel 252:

H-(D)-Chg-Pro-NH-(2-Cl)-pAmb:

Die Boc-Gruppe des Beispiels 251 wurde analog Beispiel 245 abgespalten. Man erhielt 3,0 g (65 %) des Produkts als Dihydrochlorid.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ in ppm): 9,55 und 9,34 (4H, Amidin), 9,05 (1H, NH), 8,60 (3H, NH₃⁺), 7,95 - 7,48 (3H, Aromaten-H), 4,5 - 3,5 (6H, 2 x CH₂, 2 x CH), 2,25 - 1,0 (15H, Cyclohexyl + 2 x CH₂)

15 Beispiel 253:

H-(D)-Phe-Pro-(D,L)(4-Am)-PhgOMe:

Die Verbindung wurde durch Cbz-Abspaltung aus Beispiel 18 hergestellt.

20 ¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 9,9/2,8,85/8,8 (4d, 1H, NH); 7,8 (m, 2H, Ar-H); 7,6 (m, 2H, Ar-H); 7,3 - 7,0 (m 5H, Ar-H); 5,7/5,6 (2d, 1H, α-H); 4,8/4,4 (2dd, 1H, α-Phe); 3,9 (m 1H, α-Pro); 3,75 (2s, 3H, OCH₃); 3,6 (2H, δ-Pro); 3,0 - 2,6 (m, 2H, CH₂-Ph); 2,2 - 1,6 (m, 4H, β/γ-Pro)

25 MS: 452 (M+H⁺), 305, 192; Fp: 71 - 73°C (Dihydroacetat)

Beispiel 256:

H-(D)Chg-Pro-NH-3-(2-MeO-6-Am)-pico:

30 a) 2-Methoxy-3-picollylalkohol·HCl:

20,0 g 2-Methoxynicotinsäure (130,59 mMol) wurden zusammen mit 28,7 ml N-Methylmorpholin (261,18 mMol) in THF bei -10°C vorgelegt und 25,4 ml Chlorameisensäure-isobutylester (195,89 mMol) in 50 ml THF rasch zugetropft, wobei ein Niederschlag ausfiel. Nach einstündigem Rühren bei 0°C wurden 16,3 g Natriumborhydrid (430,95 mMol) portionsweise zugegeben und anschließend 250 ml Methanol langsam zugetropft (starke Gasentwicklung und exotherme Reaktion). Nach Absaugen des ausgefallenen Salzes wurde das Filtrat im Vakuum einrotiert, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser, verd. Salzsäure (pH= 2), gesättigter Kochsalzlösung gewaschen (Wasserphasen wurden sehr klein gehalten), über Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wurde in Ether aufgenommen, mit etherischer Salzsäure versetzt, der Niederschlag abgesaugt und mit Ether ausgerührt. Es wurden 16,3 g (71 %)

122

2-Methoxy-3-picolyalkohol-hydrochlorid als weißes Salz erhalten.

b) 2-Methoxy-3-picolyl-chlorid·HCl:

5

Zu 17 g 2-Methoxy-3-picolyalkohol·HCl (96,76 mMol) suspendiert in 60 ml DCM wurden 51 ml Thionylchlorid (696,67 mMol) getropft, die Lösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid im Vakuum entfernt, der Rückstand 4 mal mit Methanol im Vakuum kdestilliert und anschließend aus Ether ausgerührt. Es wurden 15,2 g 2-Methoxy-3-picolylchloridhydrochlorid (81 %) als weißes kristallines Salz erhalten.

15 c) 2-Methoxy-3-picolylamin·2HCl:

15,1 g 2-Methoxy-3-picolylchloridhydrochlorid (77,76 mMol) wurden langsam zu einer Mischung von 600 ml 30 %iger Ammoniaklösung in Wasser und 250 ml Methanol bei 35°C getropft, wobei ständig gasförmiges Ammoniak eingeleitet wurde. Nach 1 h Röhren bei 35°C wurde die Lösung im Vakuum einrotiert, der Rückstand mit 20 %iger NaOH-Lösung alkalisiert (Wasserphasen wurden klein gehalten), mehrfach mit DCM extrahiert, die org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert. Nach Aufnahme des Rückstandes in Ether Zugebung von etherischer Salzsäure, Absaugen und Waschen des Niederschlags mit Ether wurden 11,0 g (67 %) 2-Methoxy-3-picolylamin·2HCl als weißes Kristallisat erhalten.

30 d) Boc-(D)Chg-Pro-NH-3-(2-MeO)-pico:

Die Darstellung erfolgte in Analogie zu Boc-(D)Chg-Pro-NH-3-(2-Me)-pico (s. Beispiel 227) Ausbeute 92 %.

35 e) Boc-(D)Chg-Pro-NH-3-(2-MeO-1-oxo)-pico:

4,9 g Boc-(D)Chg-Pro-NH-(2-MeO)-pico (10,32 mMol) wurden in 100 ml DCM gelöst, mit 3,6 g meta-Chlorperbenzoësäure (20,64 mMol) versetzt und mehrere Tage bei Raumtemperatur gerührt (laut DC nur Teilumsatz). Die Lösung wurde anschließend mit DCM verdünnt, über Magnesiumsulfat getrocknet, mit gasförmigen Ammoniak gesättigt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Das Produktgemisch wurde in Ether aufgenommen, mit 1 M Kaliumhydrogensulfatlösung extrahiert (pH 2), die wässrige Phase mit Kaliumcarbonat alkalisiert, mehrfach mit DCM ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert. Man er-

123

hielt 1,6 g Boc-(D)Chg-Pro-NH-3-(2-MeO)-1-oxo)-pico als fe-
sten Schaum. 3,1 g Edukt konnten aus dem sauren Etherextrakt
zurückgewonnen und erneut in die N-oxid-Darstellung einge-
setzt werden. Durch mehrfaches Wiederholen wurden insgesamt
5 4,2 g Produkt gewonnen.

f) Boc-(D)Chg-Pro-NH-3-(2-MeO-6-CN)-pico:

10 4,2 g Boc-(D)Chg-Pro-NH-3-(2-MeO-6-CN)-pico (8,56 mMol) wur-
den zusammen mit 16 ml Trimethylsilylcyanid, 5 ml 1,2-
Dichlorethan und 10 ml Dimethylcarbaminsäurechlorid versetzt,
sofort auf 70°C erwärmt und 10 min. bei dieser Temperatur ge-
rührt. Nach Einengen im Vakuum wurde das Produktgemisch
15 (2 Hauptkomponenten, DC: Rf= 0,46 bzw. 0,26, Fließmittel DCM/
MeOH= 95/5) säulenchromatographisch über Kieselgel (Eluent:
DCM mit 0,5 auf 1,5 % MeOH ansteigend) getrennt.

Die erste Hauptfraktion enthielt 1,17 g Boc-(D)Chg-Pro-
NH-3-(2-MeO-6-CN)-pico.

g) Darstellung von Boc-(D)Chg-Pro-NH-3-(2-MeO-6-Ham)-pico:

20 1,17 g Boc-(D)Chg-Pro-NH-3-(2-MeO-6-CN)-pico (2,34 mMol) wur-
den zusammen mit 0,41 g Hydroxylammoniumchlorid und 2 ml
25 DIPEA (11,7 mMol) in 10 ml DCM 4 h bei Raumtemperatur ge-
rührt, anschließend im Vakuum einrotiert, der Rückstand in
Essigester aufgenommen, mehrfach mit verd. Salzsäure (pH 4)
extrahiert, die org. Phase über Magnesiumsulfat getrocknet
und im Vakuum einrotiert. Das erhaltene Produktgemisch
30 (2 Komponenten, DC: Rf= 0,54 bzw. 0,42, Fließmittel DCM/
MeOH= 9/1) wurde säulenchromatographisch über Kieselgel
(Eluent: DCM mit 0,5 auf 1,5 % MeOH ansteigend) getrennt. Die
erste Hauptfraktion enthielt 300 mg Boc-(D)Chg-Pro-
NH-3-(2-MeO-6-Ham)-Pico.

35 ¹³C-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm): 171,16, 170,46, 159,13, 155,69,
148,89, 145,44, 135,84, 120,76, 111,53, 77,80, 59,55, 56,66,
52,84, 46,56, 38,4, 36,32, 28,87, 28,38, 28,17, 27,72, 27,57,
25,37, 25,29, 25,09, 23,65.

h) BOC-(D)Chg-Pro-NH-3-(2-MeO-6-Am)-pico:

40 300 mg Boc-(D)Chg-Pro-NH-3-(2-MeO-6-Ham)-pico (0,56 mMol)
wurden in 10 ml Ethanol und 2 ml Essigsäure über Pd/C (10 %)
45 bei 60°C 4 h hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und
Einkonzentrieren der Reaktionslösung im Vakuum erhielt man
260 mg Boc-(D)Chg-Pro-NH-3-(2-MeO-6-Am)-pico-Rohprodukt, das

124

ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Umsetzung eingesetzt wurde.

- i) H-(D)Chg-Pro-NH-3-(2-MeO-6-Am)-pico:

5

260 mg Boc-(D)Chg-Pro-NH-3-(2-MeO-6-Am)-pico Rohprodukt wurden in 5 ml DCM und 5 ml Methanol zusammen mit 5 ml etherischer Salzsäure über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, die Reaktionsmischung im Vakuum einkonzentriert, der Rückstand mehrfach mit Toluol/Methanol kodestilliert und anschließend aus Ether ausgerührt. Man erhielt 210 mg Boc-(D)Chg-Pro-NH-3-(2-MeO-6-Am)-pico·(HCl)_{1,2} als weiße kristalline Festsubstanz. Fp: 205-212°C
FAB-MS: (M+H)⁺ = 417

10

20

25

30

35

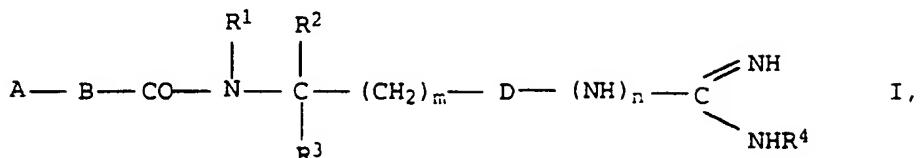
40

45

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel

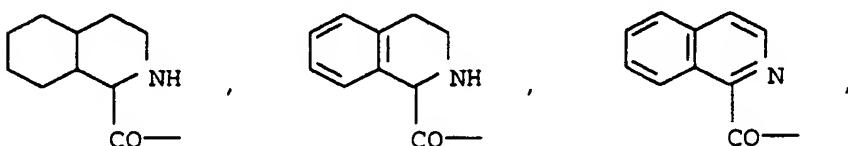
5



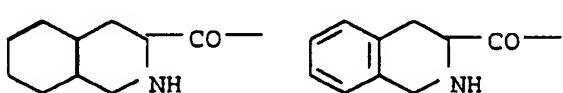
10

sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren und deren Stereoisomeren, worin die Substituenten folgende Bedeutungen besitzen:

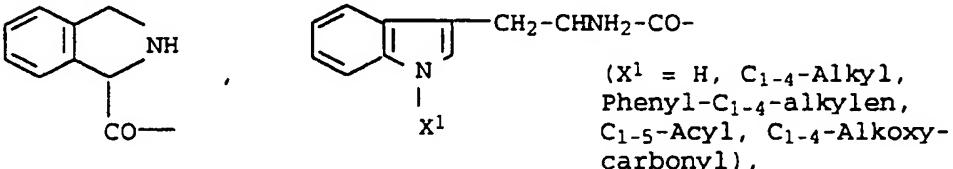
15 A:



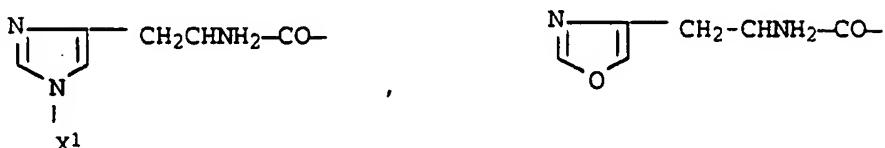
20



25



30



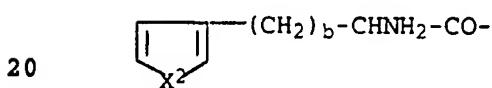
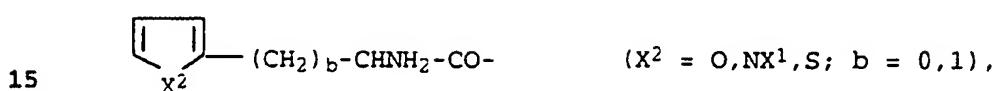
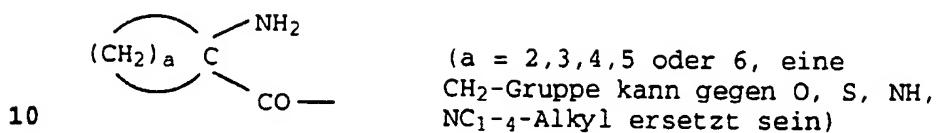
35



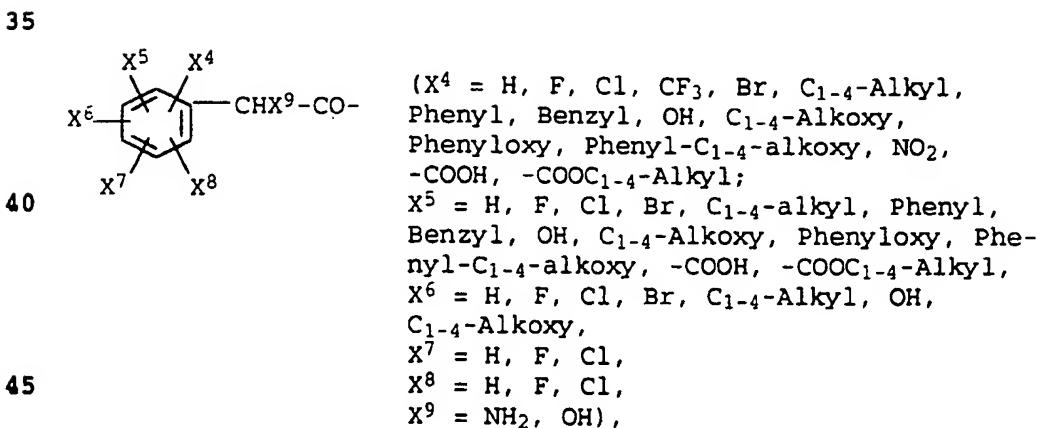
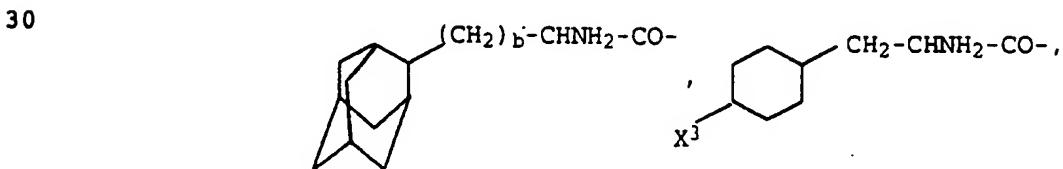
40



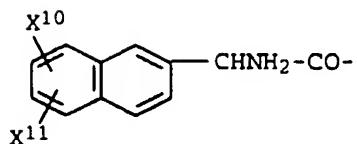
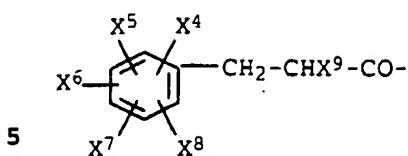
126



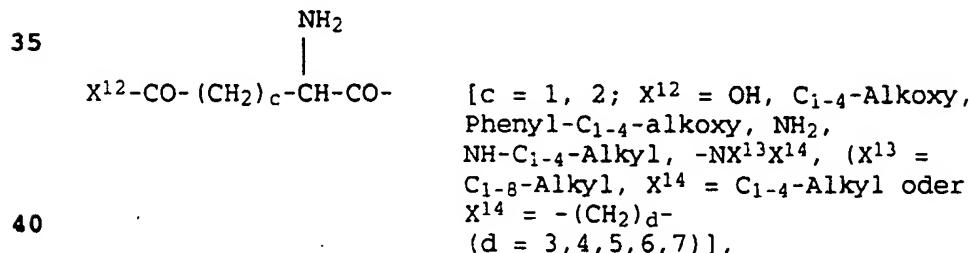
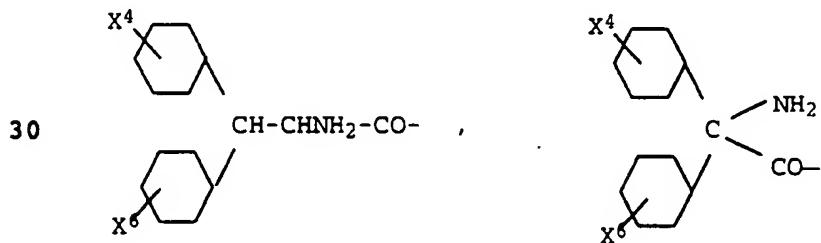
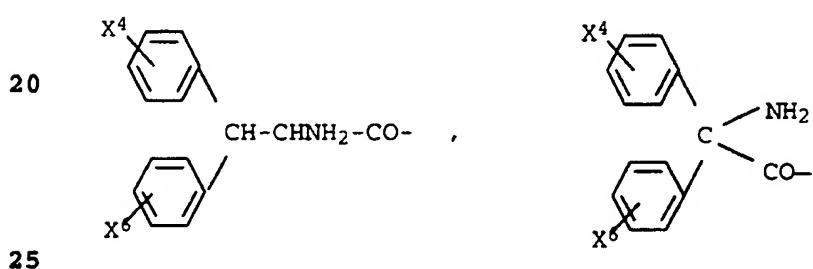
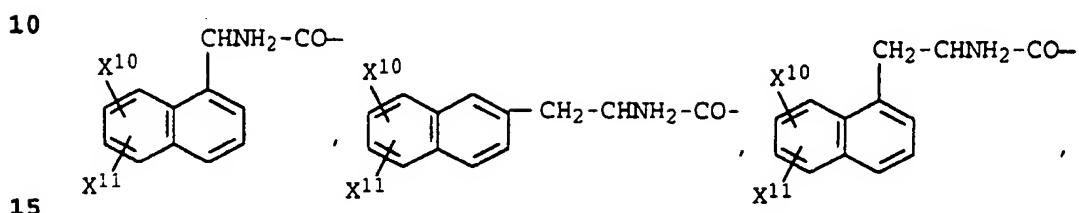
(X3 = H,C1-4-Alkyl,F,Cl,OH,OCH3),



127

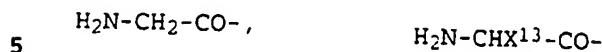
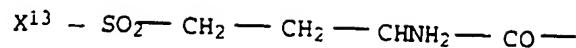


($X^{10} = H, C_{1-4}\text{-Alkyl}, OH, OCH}_3$ $X^{11} = H, C_{1-4}\text{-Alkyl}, OH, OCH}_3$),

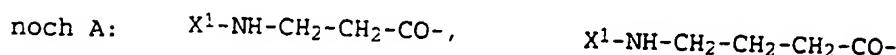


45

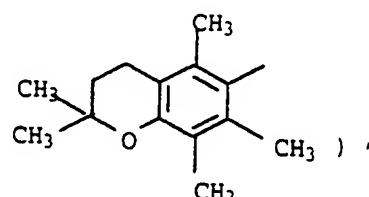
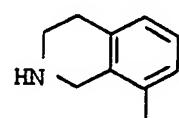
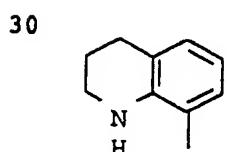
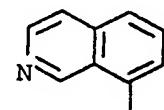
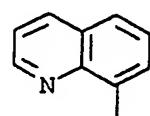
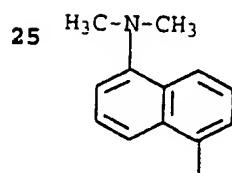
128



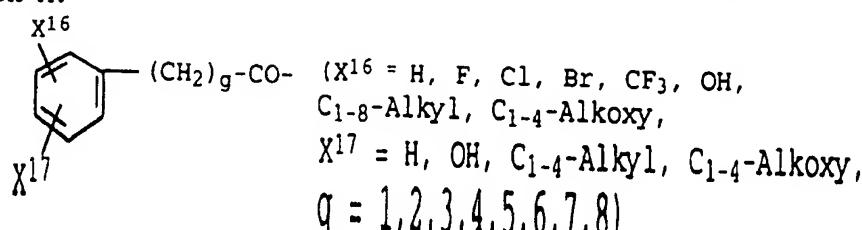
wobei in allen vorstehend genannten A-Resten die α -NH- oder α -NH₂-Gruppe mono- bzw. disubstituiert sein kann durch C₁₋₁₂-Alkyl, Phenyl-C₁₋₄-alkylen, X¹²OC-C₁₋₆-alkylen, X¹²OC-C₁₋₆-alkylcarbonyl, - α - bzw. β -Naphthyl-C₁₋₄-alkylen, C₁₋₁₂-Alkylcarbonyl, Phenyl-C₁₋₄-alkylcarbonyl, C₁₋₇-Alkoxy carbonyl, Phenyl-C₁₋₅-alkoxy carbonyl, - α - bzw. β -Naphthyl-C₁₋₄-alkylcarbonyl-, C₁₋₆-Alkylaminocarbonyl oder Phenyl-C₁₋₄-alkylaminocarbonyl -



20 $X^{15}-\text{(CH}_2\text{)}_f-\text{SO}_2-$ ($f = 0, 1, 2, 3, 4$, X^{15} = ein gegebenenfalls durch 1-3 CH_3 - und/oder CH_3O -Gruppen substituierter Phenyl- oder α - bzw. β -Naphthylrest oder einer der Reste



35 noch A:



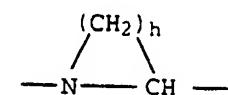
129

X^{18} -O-CO-C₁₋₄-alkylen-CO- ($X^{18} = H, C_{1-4}$ -Alkyl),

C₁₋₁₂-Alkyl-CO-, C₁₋₁₀-Alkyl-NH-CO-, Phenyl-C₁₋₄-alkylen-NH-CO-,

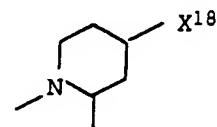
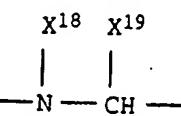
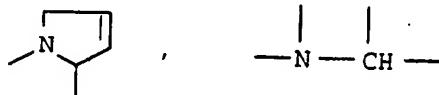
5 α- oder β-Naphthyl-CO- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-CO-,

10



($h = 2, 3$ oder 4 , eine CH₂-Gruppe kann gegen eine CHO_H-, NX¹-, SO-Gruppe oder ein O- oder S-Atom ausgetauscht sein),

15



20

($X^{18} = H$ oder C₁₋₄-Alkyl,
 $X^{19} = H, C_{1-6}$ -Alkyl, Phenyl, Benzyl, Cyclohexyl oder Cyclohexylmethyl)

R¹: H oder C₁₋₄-Alkyl

25

R²: H oder C₁₋₄-Alkyl

30

R³: H, C₁₋₈-Alkyl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₄-alkylen, CH₂OH, -CO-X²⁰, -CO-CO-X²⁰, (X²⁰ = H, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkyl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₄-alkylen, Phenyl-C₁₋₄-alkoxy, CF₃, C₂F₅, eine N-terminal gebundene natürliche Aminosäure, CH₂OH, -CH₂-O-C₁₋₄-Alkyl, -NH-(C₁₋₄-alkylen)-Phenyl oder NH-C₁₋₆-Alkyl),

m: 0, 1, 2 oder 3

35

D: Phenyle, an welchem (CH₂)_m und (NH)_n para- oder meta-ständig zueinander gebunden sind und welches in der ortho-Stellung zu (CH₂)_m durch F, Cl, Br, HO-CH₂-, OH, NH₂, NO₂, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl oder COX²¹ (X²¹ = H, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, OH, NH₂, NH-C₁₋₄-Alkyl) -O-(CH₂)₁₋₃-CO-X²¹ oder -(CH₂)₁₋₃-CO-X²¹ substituiert sein kann,

40

Pyridinylen, Pyrimidinylen, Pyrazinylen oder Pyridazinylen, an welchen (CH₂)_m und (NH)_n para- oder meta-ständig zueinander gebunden sind und welche in der ortho-Stellung zu (CH₂)_m durch F, Cl, Br, HO-CH₂-, OH, NH₂, NO₂, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl oder COX²¹ (X²¹ = H, C₁₋₄-Alkyl,

45

130

C_{1-4} -Alkoxy, OH, NH₂, NH-C₁₋₄-Alkyl) -O-(CH₂)₁₋₃-CO-X²¹ oder -(CH₂)₁₋₃-CO-X²¹ substituiert sein können,

5 1,4- oder 1,3-Cyclohexylen, in dem eine CH₂-Gruppe in ortho-Stellung zu (CH₂)_m durch NH, O, S oder SO ersetzt sein kann oder

10 Piperidinylen, welches in 3- oder 4-Position zum Stickstoff mit (CH₂)_m verbunden ist, und in welchem das Stickstoffatom selbst die C(=NH)NHR⁴-Gruppe trägt,

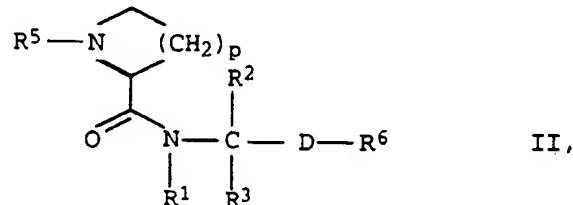
n: 0 oder 1,

15 R⁴: H, -CO-C₁₋₂₀-Alkyl, -CO-O-C₁₋₂₀-Alkyl, OH oder NH₂.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

3. Verbindungen der Formel II

20



25

worin R¹, R², R³ und D die für Formel I angegebene Bedeutungen besitzen, und

30 R⁵: H, C₁₋₄-Alkoxy-CO- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-CO-,

R⁶: ein Cyano-, Amidino- oder Guanidino-Rest in der m- oder p-Stellung zu C(R², R³) und

35 p: 1,2 oder 3

bedeuten.

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internatinal Application No
PCT/EP 95/02135

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6	C07K5/06	C07D207/16	C07D207/48	C07D205/04	C07D211/60
	A61K31/40	A61K38/05			

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,92 08709 (PENTAPHARM) 29 May 1992 see the whole document ---	1,2
X	EP,A,0 513 543 (BEHRINGWERKE) 19 November 1992 see the whole document ---	1,2
P,X	WO,A,94 29336 (ASTRA AB) 22 December 1994 see the whole document ---	1,2
X	EP,A,0 601 459 (BRISTOL-MYERS) 15 June 1994 see the whole document ---	1,2
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

16 October 1995

13.11.95

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Masturzo, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 95/02135

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PHARMAZIE, vol.43, no.11, November 1988, BERLIN DD pages 782 - 783 J STÜRZEBECHER ET AL. 'Synthetische Inhibitoren der Serinprotease' see the whole document ---	1,2
X	PHARMAZIE, vol.43, no.6, June 1988, BERLIN DD pages 412 - 414 B VOIGT ET AL. 'Synthese von N-alpha(Arylsulfonyl)-4-amidino-phenylalanyl-prolinen und von N-alpha-(Arylsulphonylglycyl)-4-amidino-phenylalanyl-prolinen und deren Prüfung als Inhibitoren von Serinproteinasen' see the whole document ---	1,2
X	PHARMAZIE, vol.39, no.5, May 1984, BERLIN DD pages 315 - 317 G WAGNER ET AL. 'Synthese von N-alpha-(Tosyl-Beta-alanyl-) und N-epsilon-(Tosyl-epsilon-aminocapronyl)amidinophenylalaninamiden als stark wirksame Thrombininhibitoren' see the whole document ---	1,2
X	PHARMAZIE, vol.39, no.6, June 1984, BERLIN DD pages 379 - 381 B VOIGT & G WAGNER 'Synthese von N-alpha-(arylsulphonylglycyl)-4-amidinophenylalaninamiden als Thrombininhibitoren' see the whole document ---	1,2
X	PHARMAZIE, vol.40, no.8, August 1985, BERLIN DD pages 527 - 529 B VOIGT & G WAGNER 'Synthese von N-alpha-(Benzoylglycyl) und N-alpha-(benzyloxycarbonylglycy)-4-amidinophenylalaninamiden als Thrombininhibitoren' see the whole document ---	1,2
X	PHARMAZIE, vol.41, no.6, 1986, BERLIN DD pages 378 - 381 B VOIGT & G WAGNER 'Synthese von N-alpha-(Tosylprolylglycyl) und N-alpha-(Tosylglycylproly)-4-amidinophenylalaninamiden als Thrombininhibitoren' see the whole document ---	1-3
2		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern al Application No
PCT/EP 95/02135

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PHARMAZIE, vol.42, no.2, February 1987, BERLIN DD pages 114 - 116 J STÜRZEBECHER ET AL. 'Synthetische Inhibitoren von Serinproteasen' see the whole document ---	1-3
X	PHARMAZIE, vol.41, no.4, April 1986, BERLIN DD pages 233 - 235 B VOIGT & G WAGNER 'Synthese von N-alpha-(Arylsulphonyl-L-prolyl) und N-alpha-(benzyloxycarbonyl-L-prolyl)-D, L-4-amidinophenylalaninamiden als Thrombininhibitoren' see the whole document ---	1-3
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 103, no. 11, 16 September 1985, Columbus, Ohio, US; abstract no. 84003j, H TSUNEMATSU ET AL. 'A new serine protease which preferentially recognizes p-guanidino-L-phenylalanine residue in ascitic plasma from Ehrlich ascites tumor-bearing mice' page 276 ; see abstract & BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS., vol.128, no.3, 1985, DULUTH, MINNESOTA US pages 1233 - 1238 -----	3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 95/02135

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-9208709	29-05-92	AU-B-	8868991	11-06-92
		EP-A-	0511347	04-11-92
		JP-T-	5503300	03-06-93
EP-A-0513543	19-11-92	DE-A-	4115468	12-11-92
		AU-B-	651196	14-07-94
		AU-A-	1608692	12-11-92
		CN-A-	1067249	23-12-92
		JP-A-	5155898	22-06-93
		NZ-A-	242668	27-06-94
WO-A-9429336	22-12-94	AU-B-	6986994	03-01-95
EP-A-0601459	15-06-94	AU-B-	5208193	16-06-94
		CA-A-	2110464	03-06-94
		JP-A-	6211894	02-08-94

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 95/02135

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES					
IPK 6	C07K5/06	C07D207/16	C07D207/48	C07D205/04	C07D211/60

A61K31/40 A61K38/05

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07K C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO,A,92 08709 (PENTAPHARM) 29. Mai 1992 siehe das ganze Dokument ---	1,2
X	EP,A,0 513 543 (BEHRINGERWERKE) 19. November 1992 siehe das ganze Dokument ---	1,2
P,X	WO,A,94 29336 (ASTRA AB) 22. Dezember 1994 siehe das ganze Dokument ---	1,2
X	EP,A,0 601 459 (BRISTOL-MYERS) 15. Juni 1994 siehe das ganze Dokument ---	1,2
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
 "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
 "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindnischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindnischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
16. Oktober 1995	13.11.95
Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Masturzo, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern	ales Aktenzeichen
PCT/EP 95/02135	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PHARMAZIE, Bd.43, Nr.11, November 1988, BERLIN DD Seiten 782 - 783 J STÜRZEBECHER ET AL. 'Synthetische Inhibitoren der Serinprotease' siehe das ganze Dokument ---	1,2
X	PHARMAZIE, Bd.43, Nr.6, Juni 1988, BERLIN DD Seiten 412 - 414 B VOIGT ET AL. 'Synthese von N-alpha(Arylsulphonyl)-4-amidino-phenylalanyl-prolinen und von N-alpha-(Arylsulphonylglycyl)-4-amidino-phenylalanyl-prolinen und deren Prüfung als Inhibitoren von Serinproteinasen' siehe das ganze Dokument ---	1,2
X	PHARMAZIE, Bd.39, Nr.5, Mai 1984, BERLIN DD Seiten 315 - 317 G WAGNER ET AL. 'Synthese von N-alpha-(Tosyl-Beta-alanyl-) und N-epsilon-(Tosyl-epsilon-aminocapronyl)amidinophenylalaninamiden als stark wirksame Thrombininhibitoren' siehe das ganze Dokument ---	1,2
X	PHARMAZIE, Bd.39, Nr.6, Juni 1984, BERLIN DD Seiten 379 - 381 B VOIGT & G WAGNER 'Synthese von N-alpha-(arylsulphonylglycyl)-4-amidinophenylalaninamiden als Thrombininhibitoren' siehe das ganze Dokument ---	1,2
X	PHARMAZIE, Bd.40, Nr.8, August 1985, BERLIN DD Seiten 527 - 529 B VOIGT & G WAGNER 'Synthese von N-alpha-(Benzoylglycyl) und N-alpha-(benzyloxycarbonylglycylo)-4-amidinophenylalaninamiden als Thrombininhibitoren' siehe das ganze Dokument ---	1,2
X	PHARMAZIE, Bd.41, Nr.6, 1986, BERLIN DD Seiten 378 - 381 B VOIGT & G WAGNER 'Synthese von N-alpha-(Tosylprolylglycyl) und N-alpha-(Tosylglycylproly)-4-amidinophenylalaninamiden als Thrombininhibitoren' siehe das ganze Dokument ---	1-3
2		-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 95/02135

C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PHARMAZIE, Bd.42, Nr.2, Februar 1987, BERLIN DD Seiten 114 - 116 J STÜRZEBECHER ET AL. 'Synthetische Inhibitoren von Serinproteasen' siehe das ganze Dokument ---	1-3
X	PHARMAZIE, Bd.41, Nr.4, April 1986, BERLIN DD Seiten 233 - 235 B VOIGT & G WAGNER 'Synthese von N-alpha-(Arylsulphonyl-L-prolyl) und N-alpha-(benzyloxycarbonyl-L-prolyl)-D, L-4-amidinophenylalaninamiden als Thrombininhibitoren' siehe das ganze Dokument ---	1-3
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 103, no. 11, 16. September 1985, Columbus, Ohio, US; abstract no. 84003j, H TSUNEMATSU ET AL. 'A new serine protease which preferentially recognizes p-guanidino-L-phenylalanine residue in ascitic plasma from Ehrlich ascites tumor-bearing mice' Seite 276 ; siehe Zusammenfassung & BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS., Bd.128, Nr.3, 1985, DULUTH, MINNESOTA US Seiten 1233 - 1238 -----	3
2		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat.	Int. Aktenzeichen
PCT/EP 95/02135	

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9208709	29-05-92	AU-B- 8868991 EP-A- 0511347 JP-T- 5503300	11-06-92 04-11-92 03-06-93
EP-A-0513543	19-11-92	DE-A- 4115468 AU-B- 651196 AU-A- 1608692 CN-A- 1067249 JP-A- 5155898 NZ-A- 242668	12-11-92 14-07-94 12-11-92 23-12-92 22-06-93 27-06-94
WO-A-9429336	22-12-94	AU-B- 6986994	03-01-95
EP-A-0601459	15-06-94	AU-B- 5208193 CA-A- 2110464 JP-A- 6211894	16-06-94 03-06-94 02-08-94